UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949-1950

N° 133

TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE CHEZ L'ENFANT PAR LA STREPTOMYCINE

(A PROPOS DE 21 OBSERVATIONS)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 juillet 1950

PAR

Ernest-Antoine-Aimé GIRARDI

Diplômé d'Hygiène,
Certificats spéciaux de Médecine du Travail,
de Médecine Légale, de Médecine Sportive,
de Médecine Aéronautique et de Puériculture post-natale

né à Albertville (Savoie), le 3 janvier 1923

JURY

MM. AUBERTIN, professeur ..... *Président*

PIÉCHAUD, professeur ..... *Juges.*

SARIC, agrégé ..... *Juges.*

VERGER, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, rue du Peugue

1950

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538105_0084

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949-1950

N° 133

TRAITEMENT

DE LA

PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

CHEZ L'ENFANT

PAR LA STREPTOMYCINE

(A PROPOS DE 21 OBSERVATIONS)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 juillet 1950

PAR

Ernest-Antoine-Aimé GIRARDI

Diplômé d'Hygiène,
Certificats spéciaux de Médecine du Travail,
de Médecine Légale, de Médecine Sportive,
de Médecine Aéronautique et de Puériculture post-natale

né à Albertville (Savoie), le 3 janvier 1923

JURY .....

MM. AUBERTIN, professeur ..... *Président.*
PIÉCHAUD, professeur ..... *Juges.*
SARIC, agrégé ..... *Juges.*
VERGER, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, rue du Peugue

1950

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen honoraire..... M. DUPÉRIÉ.
Doyen..... M. PORTMANN.
Assesseur..... M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ. CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	MASSÉ. PAPIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale	N.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	REBOUL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie) MESNARD (Pharmacie), TAYEAU (Chimie médicale).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Sciences physico-chimiques	R. GOLSE.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Sciences naturelles	MASQUELIER.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Sciences appliquées	CAZAUX.

MAITRE DE CONFÉRENCES

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

AGRÉGÉS

	MM.		M.M.
Médecine générale	SARIC. DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN. LÉVY.	Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Chirurgie générale	POUYANNE. LAUMONIER. CHAVANNAZ.	Histologie	MAYER.
		Pédiatrie et puériculture	VERGER.
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Urologie	LANGE.	Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD.	Embryogénèse	MAYER.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Médecine légale	L'ÉPÉE.
Puériculture	VERGER.	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Chimie biologique	NEUZIL.	Cryptogamie	LAUBIE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLAR.	Chimie analytique	BABIN.
		Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Pharmacologie et pharmacodynamie	LEURET.	Législation appliquée et déontologie pharmaceutique	COUSTOU.
Vénéréologie	LE COULANT.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS.

A MA FEMME ET A MON FILS.

A MES BEAUX-PARENTS.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. VERGER,

Médecin des Hôpitaux,

Qu'il veuille agréer ici nos sincères remerciements pour l'accueil toujours bienveillant qu'il voulut bien nous témoigner en de nombreuses circonstances.

A Monsieur le Professeur Agrégé SARIC,

Médecin des Hôpitaux.

Qui a bien voulu accepter de siéger dans notre jury de thèse.

A Monsieur le Professeur PIECHAUD,

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qu'il veuille bien recevoir ici le témoignage de notre vive gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN,

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE,
MÉDECIN DES HÔPITAUX,
CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE,
CROIX DE GUERRE,
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, a bien voulu nous confier les observations qui en font l'objet et nous fait aujourd'hui l'honneur d'en présider le jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère et respectueuse reconnaissance pour l'enseignement que nous avons reçu de lui dans son Service hospitalier ou à son cours de la Faculté.

INTRODUCTION

Dans un article intitulé : *Conséquences pratiques des notions acquises sur le début de la tuberculose chez l'enfant, son dépistage et son traitement* (33), MM. Debré et Lelong s'exprimaient ainsi : « L'accident initial reconnu, nous ne pouvons pas rester inactifs, car sous une apparente bénignité se cachent peut-être des lendemains terribles. Que dirions-nous si le syphiligraphe, à la vue d'un petit chancre induré — cette lésion qui, elle aussi, comme l'écrivait Fournier, « n'est pas même quelque chose, est moins » que rien » — ajournait l'acte thérapeutique pourtant décisif à ce moment, et restait inactif jusqu'à l'apparition des accidents plus tardifs, plus graves et plus résistants au traitement ?

» La lésion tuberculeuse initiale contient tout ou presque tout le destin de la maladie : n'hésitons pas devant l'effort qui s'impose pour la guérir à fond... » Un peu plus loin, toujours dans le même article, les auteurs affirmaient : « La première poussée évolutive de la tuberculose, si anodine qu'elle soit en apparence, doit être traitée comme toute poussée évolutive, même quand elle n'a pas d'autre expression que le virage de la réaction tuberculinique. Le médecin exigera les mesures qui garantiront la solidité de la guérison. Nous le répétons : c'est au moment de l'accident initial que la maladie a son maximum de curabilité. Dans le cours général de l'évolution de la maladie tuberculeuse, cette période précoce représente une opportunité éminemment favorable, un moment que le thérapeute n'a pas le droit de laisser échapper, parce qu'il ne le retrouvera pas. »

Si nous citons, à dessein, un peu longuement ces auteurs, c'est parce qu'ils expriment là, en quelques lignes, tout le problème de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant, de son traitement et de ses conséquences ultérieures. Mais, à l'époque où les auteurs

écrivaient cela, le traitement et les mesures à mettre en œuvre consistaient essentiellement dans la cure de repos hygiéno-diététique. On y joignait ordinairement l'absorption d'une quantité plus ou moins grande de composés calciques accompagnés de calciférol et autres vitamines à des doses plus ou moins importantes. Dans les cas sérieux, Marfan (104) avait préconisé, au moins chez le nourrisson, des injections d'éther dans l'huile d'olive stérilisée. Finalement, en ce temps-là, la principale difficulté rencontrée dans la mise en œuvre d'un traitement convenable, c'était de « changer les habitudes de vie de l'enfant » (32).

Un tel état de choses régnait, avec quelques variantes dans les modalités d'application, lorsqu'en janvier 1944, Schatz, Waksman et M^lle^ Bugie annoncèrent la découverte d'un nouvel antibiotique : la streptomycine. Quelques mois plus tard, en novembre 1944, Schatz et Waksman publiant les résultats acquis, déclaraient que « la streptomycine apparaît comme une substance antibiotique pleine de promesses au point de vue de son utilisation pratique contre la tuberculose humaine, à cause de son activité relativement grande *in vitro* sur la variété humaine du *Mycobacterium tuberculosis* » (152).

Tout naturellement cette découverte d'un agent en quelque sorte spécifique contre la tuberculose, « d'un défaut dans la cuirasse » (129) du bacille de Koch, apportait un renouveau d'actualité aux lignes citées plus haut. Il devenait alors presque évident que, puisqu'on avait toutes chances de réduire la tuberculose à ses manifestations « primaires » en les traitant énergiquement, et puisque l'on possédait une thérapeutique spécifique hautement active par rapport à ce que l'on avait eu jusque-là, il s'imposait de traiter la primo-infection tuberculeuse infantile par la streptomycine. C'est ce qui fut fait. On en a tiré des résultats et des conclusions assez variables, et nous les exposerons au chapitre suivant.

Pour nous, inspiré par notre Maître M. le Professeur Aubertin, nous nous sommes efforcé dans ce travail d'exposer les résultats obtenus dans son Service, et à leur lumière de tirer des conclusions qui pourraient éventuellement être versées au débat visant à préciser les indications de la streptomycine en ce domaine.

CHAPITRE PREMIER.

ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION ET LES TERMES DU PROBLÈME

« En l'absence de critères reposant sur une expérience que conférerait une longue administration de cet antibiotique, on conçoit que des opinions assez divergentes se heurtent concernant son emploi au cours de la primo-infection, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Il serait présomptueux de vouloir dès maintenant fixer une ligne de conduite précise. » Cette opinion de Dufourt (48) définit clairement l'impression ressentie à la lecture des différents travaux publiés au sujet de la question qui nous intéresse ici.

En France.

Si nous considérons la question suivant l'ordre chronologique des publications que nous avons pu atteindre, les faits et les doctrines se situent ainsi :

Gernez-Rieux et Breton ont traité un nourrisson âgé de 2 mois 1/2, qui présentait une adénopathie latéro-trachéale et une atélectasie du lobe inférieur droit. Malgré 333 milligrammes de streptomycine par jour pendant 49 jours, ils ont abouti à un échec objectivé par l'apparition de phénomènes d'intolérance et l'hypothrepsie terminale (61).

Chez un enfant de 9 ans atteint de primo-infection grave qui résistait depuis un an au traitement classique, les auteurs ont également employé la streptomycine. Il s'agissait d'une forme ganglio-pulmonaire avec fistulisation bronchique et température

ondulante. L'antibiotique, à la dose de 1 gramme par jour, a amené en 10 jours la chute de la température, un début de nettoyage radiologique, et un mois après la quasi-disparition des adénopathies hilaires avec retour à l'intégrité des images bronchiques (62).

Avec malheureusement moins de succès, Pierret et Caffier n'ont pu empêcher malgré 27 grammes de streptomycine la cachexie progressive et la constitution d'un tuberculome du cervelet, au cours de l'évolution d'une primo-infection bacillaire grave chez un enfant de 7 ans (126).

Dans *La Presse Médicale du* 21 février 1948 paraissait une série de travaux relatant les résultats obtenus par le moyen de la streptomycine, dans les différents centres français.

Cathala et Bastin (17) déclaraient : « A côté de nos échecs dans la primo-infection maligne du nourrisson, nous avons donc obtenu dans les formes graves des résultats très satisfaisants. On pourrait en atténuer la valeur en faisant remarquer que ces primo-infections, où la streptomycine a agi très favorablement, n'ont pas un pronostic incontestablement grave; il faudrait aussi avoir un recul plus important pour mieux juger de l'action du traitement. Mais, compte tenu de ces objections, il semble raisonnable, dans les conditions actuelles, d'atténuer par une mycothérapie précoce la rigueur d'un pronostic statistique particulièrement sévère quand la contagion frappe les enfants du premier âge. » Les auteurs ont obtenu « des résultats sensiblement identiques » chez deux enfants âgés de 7 ans 1/2 et 8 ans. Ils notent à ce propos que dans le second cas la streptomycine à la dose de 0,60 par jour, pendant un mois et demi, a provoqué un nettoyage radiologique avant la chute de la température, alors que le premier cas se comportait inversement.

Mollaret (106), se demandant s'il n'y aurait pas lieu de considérer la primo-infection grave comme une indication formelle, verse au débat l'observation et la guérison d'un petit malade de 1 mois. Celui-ci, arrivé avec hépato et splénomégalie, est entré (au moment de la publication) dans sa seconde année « avec les apparences les plus satisfaisantes ».

Pour Fouquet (56), il semble que « les formes jeunes à début récent et à évolution aiguë » constituent « une indication élective entre toutes ».

A Nancy, de Lavergne (38) note qu'après trois mois on observe une régression des images radiographiques et un relèvement de l'état général chez deux enfants traités pour primo-infection grave.

Dans le cadre de la primo-infection du nourrisson, Mouriquand (120) a traité 6 cas : 2 ont été repris par leur famille, très améliorés; 2 en cours de traitement présentaient à l'époque un état satisfaisant, et les 2 derniers étaient traités depuis trop peu de temps pour que l'on puisse faire état de leurs cas.

Plus près de nous, M. le Professeur Fontan a traité 5 cas (53). Des améliorations ont été observées, mais il est difficile de juger l'action de la streptomycine sans expérience prolongée et étendue. Et il ajoute qu'elle paraît beaucoup moins active vis-à-vis des lésions de primo-infection que des granulations de la tuberculose aiguë.

Lamy et ses collaborateurs (74) estiment, d'après l'étude de 8 cas, que le traitement s'impose lorsqu'il existe une menace d'extension, lorsque l'on peut craindre la perforation ou la compression bronchique, De même lorsqu'il s'agit d'enfants très jeunes.

Dans la discussion qui suit, Debré estime que les dangers de la streptomycino-résistance sont grands et que les accidents mécaniques, tels que compression ou emphysème, ont une régression spontanée le plus souvent. Par conséquent, il faut limiter les indications aux tout petits atteints d'une tuberculose initiale maligne.

Weill-Hallé réserverait le traitement à l'hôpital, où la mortalité est considérable, surtout au-dessous d'un an.

A la III[e] Journée de Pneumo-Phtisiologie, à Lille, le 25 septembre 1948, les différents auteurs paraissent s'accorder sur les conclusions de Pierret, Christiaens et Gérard-Lefebvre (127), à savoir que « dans l'infection primitive, il est préférable de s'abstenir, sauf si l'enfant est très jeune, si l'allure est grave, si une coqueluche est associée ou l'adénopathie ulcérée ». Fouquet, d'une

part (57), Lamy (74), de l'autre, et leurs collaborateurs confirment ces notions.

D'après Giraud et ses collaborateurs (65), trois indications seulement sont valables :

— Dissémination broncho-pulmonaire avec signes radiologiques et généraux;

— Grave altération de l'état général;

— Dénutrition progressive du nourrisson à cuti-réaction positive.

Et d'ajouter : « Il semble, du reste, que chez ce dernier on soit en droit d'étendre assez largement les indications de la streptomycine en matière de primo-infection. »

19 cas ont été traités suivant ces indications; 2 ont constitué une méningite intercurrente en bonne voie d'amélioration; le reste a évolué favorablement, les signes radiologiques et le poids en retard par rapport à la température.

Hartmann, dans sa thèse (66), arrive à la conclusion que : « Malgré l'insuffisance du nombre de nos observations et les difficultés d'un jugement qui ne peut être que d'ordre statistique, nous avons remarqué le fait suivant : en procédant comme nous le proposions, sur 24 nourrissons tuberculeux, nous n'en avons perdu aucun, alors que les prévisions statistiques laissaient craindre un nombre de décès voisin d'une dizaine. »

Résumant les données apportées par quinze mois de streptomycinothérapie, Fouquet (57) et ses collaborateurs ont écrit que sont seules justiciables de la streptomycine les formes d'allure pneumonique ou broncho-pneumonique, les typho-bacilloses graves et les formes survenant chez le nourrisson âgé de moins d'un an. Ils notent la lente amélioration des images radiologiques par rapport à la disparition des signes généraux.

Sacrez et les auteurs strasbourgeois (139) réservent l'antibiotique aux formes graves ou survenant chez l'enfant de moins de 18 mois, car l'étude de 20 cas leur permet de conclure à une action nette au point de vue clinique, peu importante quant aux

améliorations radiologiques et incertaine en ce qui concerne la prévention des complications évolutives telles que la méningite.

Partisan résolu de la streptomycinothérapie, Le Blaye proclame (76) : « Il faut pourtant, dès maintenant, choisir entre l'abandon de l'évolution tuberculeuse aux défenses naturelles de l'organisme, avec ses incertitudes et ses risques, et le traitement par l'antibiotique dont on connaît déjà la miraculeuse activité, mais dont on ne connaît pas encore les résultats lointains. Il faut choisir entre la cure en préventorium, c'est-à-dire pratiquement le septicisme thérapeutique, et le traitement antibiotique actif, la médication anti-infectieuse, si l'on croit à son efficacité, c'est-à-dire à son pouvoir stérilisant. »

A Montpellier, Chaptal, Brunel et leurs élèves (22, 23) constatent que les lésions radiologiques évoluent à retardement sur les signes cliniques, mais qu'elles sont réductibles par un traitement de longue durée. S'appuyant sur une statistique de 32 nourrissons atteints de primo-infection grave, ils estiment que les indications doivent être très larges au-dessous de 30 mois, et plus particulièrement « chez tous ceux où la lésion tuberculeuse initiale se traduit par une image radiologique de quelque importance, qu'elle soit pulmonaire ou ganglionnaire ».

Gernez-Rieux, Breton, Delwaulle (64) font une revue générale des indications du médicament et pensent qu'il doit être employé avec discernement dans les cas où il existe un élément toxique, une menace de généralisation dans le jeune âge et aux approches de la puberté. Par contre, il « ne doit pas être employé dans la primo-infection banale de l'enfant ».

C'est uniquement l'âge du sujet qui nous guidera, déclare Couve (30bis).

Deux auteurs tunisiens, Tahar et Cosset, signalent (147) les effets quasi miraculeux de la cure dans une primo-infection maligne chez un enfant de 4 ans.

Il ne doit pas y avoir d'hésitation pour mettre en œuvre le remède quand il s'agit d'un enfant en très bas âge, souhaite Amsler (2), mais, chez les enfants plus âgés, seules les primo-infections graves seront traitées. Les cas moyens seront surveillés

et traités seulement si quelque aggravation ou complication l'exige.

Synthétisant les travaux de la Clinique médicale infantile, lors de la Journée bordelaise de la Streptomycine, M. le Professeur Fontan concluait : « Si la streptomycine n'agit pas ou, en tout cas, paraît peu agir sur les adénopathies de la primo-infection, elle empêche les essaimages bacillaires à une période où ils sont fréquents. Elle semble donc mettre les enfants à l'abri des granulies et des méningites des premiers mois de l'infection tuberculeuse. Nous pensons donc qu'il y a avantage à appliquer le traitement dès que possible à la primo-infection du nourrisson et la primo-infection grave du grand enfant, dans les conditions que nous avons indiquées » (55).

Tissot et Mure (148) ont observé 200 cas de typho-bacilloses de gravité moyenne traités par des doses allant de 30 à 70 grammes. Leur évolution radiologique s'effectue de la même manière que s'il n'y avait pas eu de streptomycine. Ils sont d'avis de réserver le traitement au tout jeune enfant, aux typho-bacilloses prolongées et inquiétantes, aux formes moyennes qui évoluent à bas bruit malgré la cure habituelle.

Pour Dufourt (48), en dehors de la tuberculose du nourrisson, il y a nécessité d'être très prudent en matière de primo-infection. Il cite, à ce propos, Et. Bernard : « Quand il s'agit d'une primo-infection, nous pensons qu'elle requiert la streptomycine dans les seuls cas d'évolution maligne », et Hinshaw et Feldman : « Le traitement par la streptomycine doit être refusé à toutes les formes de la tuberculose améliorables spontanément ou curables par les méthodes traditionnelles et éprouvées auxquelles il ne peut se substituer. »

Enfin, Mouriquand et ses collaborateurs (122), après avoir traité 13 primo-infections du nourrisson avec 9 améliorations considérables se maintenant depuis 6 mois et 4 décès, dont 2 seulement directement imputables à la tuberculose, estiment que puisque la streptomycine n'agit pas sur les images radiologiques, « l'indication thérapeutique ne saurait donc être tirée de l'aspect

radiologique, mais du retentissement sur l'état général et des signes prémonitoires de généralisation. »

Sorel et ses élèves ont obtenu 2 guérisons chez des enfants âgés de 0 à 12 mois sur 2 cas traités, 42 sur 42 primo-infections simples de 1 à 15 ans et 32 sur 32 primo-infections sévères aux mêmes âges (146bis).

A l'Etranger.

Nous n'avons pu malheureusement recueillir autant d'avis sur la question. Toujours dans l'ordre chronologique des publications:

Sanford et O'Brien (144) ont traité 4 primo-infections infantiles. Ils ont obtenu, au bout d'un mois, des améliorations tant cliniques que radiologiques. Ils admettent que la primo-infection tend à guérir spontanément si l'enfant est placé hors de portée des surinfections et si la cure hygiéno-diététique est instituée. Cependant, ils soutiennent que grâce à la streptomycine, « les nombreux mois nécessaires aux progrès de la guérison peuvent ainsi être réduits à une période beaucoup plus courte, et le danger d'une miliaire généralisée ou d'une méningite peut ainsi être prévenu ».

Dans leur travail, Villota, Burgoa et Vanaclocha exposent (151) qu'ils ont traité 22 nourrissons, 8 sont morts, 5 par complications méningées et 3 par intoxication tuberculeuse. Pour eux, il est préférable de ne pas traiter la tuberculose occulte du nourrisson, mais il faut soumettre à la streptomycinothérapie toutes les tuberculoses manifestes des deux premières années de la vie.

Morin (107), jugeant la streptomycine peu active dans le cas de tuberculose primaire, quoiqu'il s'agisse de lésions récentes, la réserve aux formes très virulentes.

Dans une intéressante étude, Enery (50), qui a traité 41 cas de primo-infection infantile avec 39 guérisons, 2 rechutes et 2 morts par méningite, estime que toute lésion primaire n'est pas justiciable de la streptomycine. Y seront soumis tous les cas qui,

au bout de trois mois, ne se seront pas améliorés de manière satisfaisante. Il confirme que les améliorations radiologiques sont longues à se produire et avec beaucoup de retard, par rapport aux améliorations cliniques.

Conclusions.

A l'issue de cette revue générale des opinions émises sur le sujet qui nous préoccupe par différents pédiatres ou phtisiologues, français ou étrangers, il nous paraît que bien que très variables dans leur interprétation des résultats on puisse tout de même en dégager des points communs.

Et nous sommes bien obligé de convenir qu'entre les conclusions de Dufourt qui nous dit qu' « une immense menace pèse actuellement sur la race française : l'administration de la streptomycine à tous les primo-infectés ou à un très grand nombre d'entre eux, alors qu'il n'existe pas de raison pour y avoir recours » (48) et les propositions de Le Blaye, à savoir que « si nous refusons la streptomycine à la primo-infection, nous agissons comme si nous refusions l'arsenic ou le bismuth aux accidents du début de la syphilis, c'est-à-dire comme si nous attendions que le mal soit devenu incurable pour le traiter » (76), il y a place pour des avis plus nuancés.

C'est pourquoi il importe maintenant d'essayer de tirer de cet exposé des différentes doctrines, les points communs admis par tout le monde. Pour nous, il nous semble que l'unanimité se fasse sur les indications suivantes :

1° Traitement des primo-infections du nourrisson et du tout jeune enfant en exceptant peut-être les primo-infections décelées uniquement lors de la recherche systématique de l'allergie cutanée;

2° De 3 à 15 ans, traitement des primo-infections présentant un élément de gravité tant dans leur aspect clinique, radiologique, que dans leur évolutivité ou la présence d'un facteur aggravant, tel que coqueluche, rougeole, etc...

De plus, surveillance des tuberculoses initiales d'intensité moyenne avec possibilité de mettre en œuvre la streptomycine dès la première menace.

Il nous reste alors à exposer les résultats qui ont été obtenus dans le Service de notre Maître, M. le Professeur Aubertin, à les comparer à ces critères et éventuellement d'en tirer toutes conclusions qui nous sembleront susceptibles d'être utilisées dans le débat.

CHAPITRE II.

QUELQUES RAPPELS A PROPOS DE LA PRIMO-INFECTION INFANTILE

La primo-infection tuberculeuse de l'enfant.

Avant d'exposer les détails de technique employés pour surveiller et conduire le traitement dans les cas qui nous intéressent ici, nous nous permettons de rappeler brièvement quelques notions cliniques, diagnostiques et pronostiques sur la primo-infection infantile. Loin de nous l'idée d'apporter dans ces quelques lignes quelque chose d'inédit, mais il nous semble nécessaire de préciser les éléments qui ont servi de bases à notre travail.

A) *Données cliniques.*

En dehors des tuberculoses latentes décelées uniquement par un virage de cuti-réaction, nous classons, suivant l'enseignement de notre Maître, M. le Professeur Aubertin, les primo-infections chez l'enfant sous trois rubriques :

— Dans la première, nous considérons les formes avec simple fébricule accompagné de chute de l'état général;

— Dans la deuxième, il s'agit des formes se présentant sous le masque d'un embarras gastrique fébrile qui dure;

— Dans la troisième, enfin, nous faisons entrer les typho-bacilloses, l'érythème noueux et la kérato-conjonctivite phlycténulaire.

Ce sont, d'ailleurs, à quelques nuances près, les formes admises par Debré et Lelong (32).

B) *Le diagnostic.*

Pour l'établir, nous usons, comme il se doit, des éléments cliniques, radiologiques et biologiques.

Nous n'insisterons pas sur les premiers; nous l'avons déjà fait dans le paragraphe précédent. Nous ajouterons seulement que, d'une manière générale, en dehors des signes généraux et parfois de quelques signes fonctionnels d'ordre respiratoire, nous ne nous sommes jamais acharnés à la découverte de signes physiques de quelque nature et de quelque origine que ce soit. D'ailleurs, « l'absence des signes physiques, coïncidant avec la présence de signes radiologiques importants, doit toujours faire penser à la tuberculose », d'après R. Debré, cité par Lowys [1].

C'est pourquoi, aussi, nous serons relativement plus prolixe sur les seconds, en ce sens que s'il nous semble que la primo-infection se traduise de préférence par des images dites « hilaires », nous admettons qu'elle puisse se présenter sous des aspects plus nuancés, à savoir :

— Image arrondie solitaire et située loin du hile;

— Image arrondie juxta-médiastinale;

— Images en plage diffuse à type de lobite supérieure ou inférieure;

— Images en bande transversale, rectangulaire ou triangulaire.

Outre ses caractères topographiques définis tant par Debré, Lelong et Mignon (31) que par Ribadeau-Dumas (135), il nous paraît utile de préciser, toujours d'après les mêmes auteurs, les caractère généraux de ces images radiologiques, c'est-à-dire :

— Ombre solitaire et unilatérale;

— Ombre volumineuse et homogène;

— Ombre siégeant de préférence à droite et plus particulièrement juxta-hilaire, bien que souvent à caractère scissural ou transversal.

---

1. *Phtisiologie infantile*, II[e] partie, ch. I[er], p. 96.

Au point de vue évolutif : apparition rapide, tendance à la résolution, mais lenteur marquée de la régression.

Quant aux éléments biologiques du diagnostic, ils consistent essentiellement, pour nous tout au moins, dans la mise en jeu :

— De réactions type Vernes-résorcine dans quelques cas, chez des enfants déjà âgés;

— De l'étude de la vitesse de sédimentation des hématies en prenant les premières mesures pour origine d'une courbe qui permettra de suivre l'évolution de la maladie;

— Du tubage gastrique, avec examen direct des mucosités retirées et en ne donnant pas une grande valeur aux examens négatifs. Chacun sait que lors de l'examen direct, on ne trouve les bacilles de Koch qu'à condition de mettre un certain « acharnement » à les rechercher. Naturellement, la culture et l'inoculation des mucosités au cobaye constituent des moyens de valeur pour le diagnostic, mais nous n'avons pu, par suite de difficultés matérielles, les obtenir;

— Des épreuves cutanées à la tuberculine, car, nous dit Debré, « la pratique des réactions cutanées à la tuberculine reste donc la base de nos moyens d'information et de lutte » [1]. L'intra-dermo-réaction de Mantoux a été réservée, suivant le conseil de Ribadeau-Dumas, aux cas où la cuti-réaction se trouvait en défaut.

Nous ajouterons que chaque fois que cela a été possible, nous n'avons pas manqué de rechercher l'origine du contage et plus particulièrement la possibilité de contamination familiale, comme l'ont prescrit Armand-Delille et Lestocquoy (5bis), d'une part, Dufourt, de l'autre (42).

C) *Le pronostic.*

En matière de primo-infection infantile, le pronostic constitue une des plus grosses difficultés de la question. En effet, si, d'une manière générale il existe des formes latentes qui ont un bon

1. Préface de *Phtisiologie infantile*, de P. Lowys.

pronostic, des formes malignes qui ont d'emblée un mauvais pronostic, il y a, entre ces deux extrêmes, toute une catégorie de formes intermédiaires qui, en dépit de tout ce que l'on pourra déduire de leur aspect clinique ou radiologique, évolueront soit vers la guérison complète, soit vers des complications telles que méningite ou miliaire pulmonaire. « ... La méningite tuberculeuse. C'est la grande menace qui plane tout le long de l'histoire de la primo-infection et qui peut se produire dans les formes en apparence les plus frustes et les plus bénignes », nous dit Kaplan (73). C'est dire en peu de mots toute la difficulté qu'il peut y avoir à poser un pronostic quelconque dans ce cas et, par conséquent, à donner un jugement de valeur sur tel ou tel traitement. Ribadeau-Dumas précise sur ce point qu' « en général, toutes les méthodes curatives de la tuberculose sont des plus difficiles à juger, car le pronostic de la maladie, l'appréciation de sa gravité, ne reposent pas sur des bases certaines. Il faut tenir compte des réactions individuelles, de la technique, du moment où il faut intervenir et surtout de l'inconnu : la tuberculose est une maladie capricieuse, à ce qu'il semble tout au moins, ce qui implique notre ignorance des conditions qui règlent son évolution, et il est très difficile d'établir dans une guérison ce qui revient au traitement et ce qui est l'effet de la marche naturelle de la maladie » (137).

Compte tenu de ces difficultés et toutes réserves faites, il nous a paru que l'on pouvait tout de même tenter de formuler un pronostic ou plutôt, ce qui est le plus exact dans le cas présent, « un bilan », suivant les données de P. Lowys (89), de Lasserre (75).

Et de considérer essentiellement :

1° *Les lésions,* avec ; leur âge; leur uni ou bilatéralité; leur étendue; leur siège en hauteur, largeur, profondeur; leurs produits, c'est-à-dire l'expectoration au point de vue quantité et bactériologie; leur types lésionnels (et nous rappellerons ici les travaux de Rist et Lévesque [138], d'une part, Dufourt, de l'autre [43], sur la valeur pronostique de l'adénopathie trachéo-bronchique de l'enfant); et, enfin, leur tendance évolutive. A ce propos, nous placerons en tant que facteurs évolutifs, les maladies survenant dans le courant de la primo-infection et suscep-

tibles de l'aggraver. Pour Renaud (131), éviter les maladies infectieuses constitue un des meilleurs moyens d'abaisser le taux de mortalité chez le nourrisson. Dufourt, lui, estime que la rougeole et la coqueluche sont particulièrement à redouter du fait d'abord de leur rôle anergisant, ensuite de l'irritation pulmonaire qu'elles déterminent (45). Enfin, toujours dans le même ordre d'idées, Debré et Joannon, cités par Lowys (88), considèrent que la rougeole et la grippe sont à l'origine d'une sidération profonde de l'organisme et de ses possibilités de défense.

2° *Le malade.* — Si, dans l'étude des lésions, on peut tout de même tirer quelque chose de valable, par exemple s'il est bien évident qu'une expectoration richement bacillifère soit un signe de plus grande gravité, nous ne pouvons pas affirmer que tous les éléments fournis par l'examen nous donnent des certitudes.

L'évaluation de l'état général, du poids, de la température, de l'état clinique, des facteurs associés, peut, à la rigueur, nous fixer. Mais, le malade, c'est avant tout « le terrain » sur lequel évolue la lésion. Or, en cette matière, existent un certain nombre de faits troublants que nos moyens d'investigation et de contrôle ne permettent encore pas d'évaluer. Le Melletier (77) cite, à ce propos, les expériences de Wright et Lewis qui ont pu isoler des lignées héréditaires de cobayes sensibles à la tuberculose et d'autres résistantes. De même, en ce qui concerne les expériences de Bretey qui, avec l'inoculation d'un seul bacille, provoque chez le cobaye tantôt une tuberculose grave, tantôt une allergie cutanée transitoire, tantôt une réaction variable. De même qu'en clinique humaine, une même dose de B.C.G. peut ou ne peut pas arriver à positiver les réactions tuberculiniques d'individus différents.

3° *Quant au bacille,* s'il est déjà difficile, en clinique, d'évaluer sa virulence, il est encore plus ardu de savoir quelle a pu être la dose infectante. Là, nous retombons dans le mystère des facteurs individuels, du « terrain » et des surinfections exogènes qui jouent un si grand rôle, suivant Dufourt (42). Comment expliquer, en effet, qu'un enfant vivant au contact d'une mère contagieuse

(observation XI) ne présente une manifestation primaire qu'au bout de deux ans et quelques mois, alors qu'un nourrisson, séparé au moins en théorie, de sa mère, dès sa naissance, vacciné par le B.C.G., présente, au bout de trois mois des manifestations tuberculeuses évidentes (observation I)?

Pratiquement, et en tenant compte des difficultés dont nous avons cherché à donner quelque idée, nous croyons qu'en matière de pronostic la notion qui nous donnera le plus de certitudes, au moins au point de vue statistique, c'est la notion d'âge. Ribadeau-Dumas et Lemaire (133) notent qu'il y a lieu de considérer une première limite : ce sont les trois premiers mois de la vie. A ce moment-là, toute contamination tuberculeuse comporte un pronostic sévère. Puis le pronostic s'améliore jusqu'à deux ans, et les statistiques donnent des chiffres relativement peu élevés à partir de cet âge.

Plus récemment, Hartmann (66) admet, en dernière analyse, que l'on peut évaluer à 60 ou 70 % le taux de mortalité quand les nourrissons ont moins de 6 mois et présentent une manifestation tuberculeuse évidente, 40 à 50 % s'ils ont moins de 1 an. Il ajoute que chez l'enfant mis à l'abri du contact infectant avant toute lésion, la mortalité tomberait alors au taux de 20 à 30 % pour la période antérieure à 6 mois et 10 à 15 % de 6 mois à 1 an.

Marfan, d'ailleurs, dès 1925, disait : « Ainsi, la tuberculose contractée avant 6 mois est mortelle dans les 3/4 des cas au moins; avant 3 mois, elle est presque toujours mortelle. La gravité diminue progressivement avec l'âge » (104).

Finalement, et pour nous résumer, nous croyons qu'il est possible d'admettre des règles de pronostic immédiat en tenant compte surtout de la notion d'âge, complétée par les données radio-cliniques et surtout l'étude de la contamination exprimée suivant les lois de Léon Bernard et Debré.

En ce qui concerne le pronostic lointain, c'est la question de la stérilisation de l'organisme, de l'éradication complète du bacille de Koch qui se pose. Il nous paraît difficile, au moins dans l'état actuel de la question, de pouvoir soutenir la réalité de ce fait,

d'une manière absolue. Nous croyons cependant que l'accord peut se faire (93, 98, 71bis, 130) sur cet aphorisme d'Armand-Delille (3): « L'avenir éloigné des enfants qui ont présenté une primo-infection tuberculeuse dépend essentiellement de l'intensité de l'infection, de l'âge auquel ils ont été atteints et de la cure thérapeutique qui leur a été appliquée. »

Renard (130) pense qu'il est difficile de prévoir, mais que « la loi générale cependant veut que le pronostic soit bon et qu'à côté de la forme décrite par le Professeur Et. Bernard, où la tuberculose réalise ce qu'il a appelé « l'évolution en une seule » tenue » à l'irrémédiable terminaison, l'immense majorité des cas, après un séjour plus ou moins long dans des conditions favorables, nous reviennent complètement guéris ».

En conclusion, il paraît possible de distinguer essentiellement :

1° Un pronostic immédiat à gravité statistique décroissant proportionnellement à l'augmentation de l'âge du fait de la fréquence des généralisations bacillaires;

2° Un pronostic lointain, beaucoup moins sévère, mais à réserver néanmoins aux approches de la puberté ou de l'adolescence.

Par conséquent, et sans préjuger des constatations objectives que nous pourrons faire ultérieurement, nous pouvons déjà penser que la streptomycine trouve logiquement une indication formelle dans les formes aiguës, extensives, du nourrisson et de la première enfance. Ceci d'ailleurs, est confirmé par les notions modernes sur le mode d'action des antibiotiques, et nous renvoyons, à ce sujet, aux travaux de Courmont (25, 26). Les indications seront beaucoup moins formelles à un âge plus avancé, où la curabilité spontanée semble de règle et au moins dans les cas où l'on ne craindra pas les complications évolutives qui revêtent la gravité que l'on sait.

Les indications habituelles de la streptomycine.

Si nous établissons le pronostic de la tuberculose initiale de l'enfant suivant les modalités que nous avons cherché à exposer au paragraphe précédent, modalités qui nous semblent valables

au moins dans l'état actuel de nos connaissances, il nous apparaît que les indications peuvent se résumer dans le principe posé par Lowys (101): « La tuberculose initiale ne justifie l'emploi de l'antibiotique que si des facteurs d'une réelle gravité s'y surajoutent, qu'ils soient d'ordre général ou local. »

Le développement des conséquences de ce principe, en fonction des éléments que nous avons cru bon de détailler, pour préciser notre pensée, aboutit donc aux indications suivantes :

A) *Suivant l'âge.*

1° Le tout jeune âge du malade, c'est-à-dire la période au-dessous de 2 ans, durant laquelle la fréquence des risques de dissémination locale ou générale, de caséification précoce et étendue, impose la cure;

2° A un âge plus avancé et chez le grand enfant, on traitera tous les cas où il existe une menace de généralisation, un danger de complications locales sévères.

B) *Suivant les caractères de la primo-infection elle-même.*

C'est-à-dire chaque fois qu'il existe un état général très atteint, une fièvre élevée et persistante après une période anté-allergique de courte durée.

C) *Suivant les complications.*

Ici, nous plaçons tous les cas où une primo-infection, jugée de nature bénigne et de curabilité spontanée, se complique d'une affection soit du type aggravant pour la tuberculose (coqueluche, rougeole, grippe, diphtérie), soit d'un type sensible à la streptomycinothérapie (colibacillose, septicémie à germes intestinaux), et ceci suivant les travaux de Debré (36bis).

Nous ne pensons pas trahir la pensée des différents auteurs en avançant que ces indications font la quasi-unanimité de ceux

qui se sont occupés de la question (143, 100, 74, 127, 57, 121, 20, 18, 19). Il est bien entendu que nous ne tenons compte ici que des primo-infections dites graves ou sévères et que, d'autre part, nous exceptons du traitement suivant les indications de Hartmann (66):

1° Les nourrissons ou très jeunes enfants qui, ayant un état parfait, aucun signe clinique ou radiologique et qui, après avoir présenté seulement un virage de cuti-réactìon, ont été séparés du contaminateur et soumis à une stricte surveillance dans de bonnes conditions;

2° Les nourrissons ou très jeunes enfants qui n'ont présenté aucun signe inquiétant après six mois de séparation du malade contagieux.

Les moyens de contrôle de l'activité du traitement.

Ici, la règle suivie a été de mettre en œuvre tous les moyens d'investigation dont il est d'usage de disposer pour suivre l'évolution d'une primo-infection :

A) *Les données cliniques.*

Dans ce cadre, nous avons étudié :

— L'état général (appétit, comportement...);
— La courbe de poids;
— La température.

Nous savons qu'en matière de tuberculose infantile, un état clinique, au premier abord satisfaisant, ne signifie pas toujours une guérison complète. Il n'est pas extrêmement rare de voir des enfants paraissant à peu près en bon état et chez qui la radiographie découvre un processus granulique. Aviragnet, Barbier, ont démontré l'existence de tuberculoses entièrement apyrétiques chez l'enfant et, suivant Ribadeau-Dumas et Lemaire (133), « un jeune sujet n'ayant aucun signe clinique de tuberculose peut,

quelque temps après l'examen d'épreuve, manifester brusquement les signes d'une méningite ou d'une phtisie galopante ». Mais nous considérons qu'il s'agit là, tout de même, d'exceptions à la règle générale et que l'on peut estimer qu'un bon état clinique, mesuré par rapport aux trois éléments cités plus haut, est malgré tout un signe de guérison ou d'amélioration.

D'ailleurs, si nous en croyons Mouriquand et ses collaborateurs (122), il faut accorder une grosse valeur aux signes cliniques en matière de primo-infection infantile traitée par la streptomycine. En effet, de l'avis de tous, l'antibiotique n'agit peu ou pas sur les lésions qui paraissent évoluer de la même manière que spontanément. On pourrait peut-être alors tirer de précieuses indications de l'état clinique, lorsque les lésions radiologiques ou plutôt les images radiologiques ne nous permettraient aucune déduction en faveur soit de la guérison, soit de l'aggravation.

B) *Les données de la radiologie.*

Les radiographies pratiquées en série ont surtout retenu notre attention. Et si, comme nous l'avons admis plus haut, il est difficile de tirer quelque chose, au point de vue résultat de la streptomycinothérapie, d'une série de radiographies évoluant comme s'il s'agissait d'une guérison spontanée, nous croyons pouvoir avancer qu'une série qui montre une extension ou une condensation n'est pas sans valeur pour juger de la thérapeutique au moins au point de vue des effets locaux.

Ajoutons que, dans quelques cas, des radioscopies préalables aux radiographies ont été pratiquées. D'autre part, jamais la tomographie n'a paru utile dans les cas que nous présentons ici.

C) *Les données biologiques.*

1° *Les épreuves cutanées à la tuberculine.* — Notre intention n'est pas de nous appesantir sur leur valeur en tant que tests de guérison, mais nous choisissons ici l'occasion de développer

quelque peu la question de la stérilisation radicale possible de l'organisme par la streptomycine. Le Blaye (76) a déjà proposé l'étude des cuti-réactions au courant des primo-infections, afin de savoir si, éventuellement, celles-ci ne se négativeraient pas sous l'action de la streptomycine, ce qui pourrait fournir un argument à l'hypothèse de la stérilisation bactériologique.

Reginster (129) note que, d'après les expériences de Hinshaw et Feldman, sur le cobaye, si le traitement est prolongé pendant un temps suffisant, « les réactions tuberculiniques s'atténuent et disparaissent même chez certains animaux ».

Mais nous savons que, dans un certain nombre de cas, à la longue, les réactions allergiques peuvent se négativer spontanément.

Ensuite, on a pu constater que, chez des sujets porteurs de bacilles, la cuti-réaction était parfois négative. Récemment encore, J. et H. de Léobardy (38bis) ont présenté 17 cas de ce genre chez l'adulte. D'un autre côté, Giraud (65bis), rapportant des travaux de Braun et Maclouf, d'une part, Perdricologos et Chrisochéris, de l'autre, déclare « que l'on peut garder des réactions cutanées indéfiniment négatives, malgré une contamination certaine ». Par conséquent, il serait peut-être prématuré de conclure à la disparition complète du bacille sous l'effet de la streptomycine, uniquement parce que les réactions cutanées à la tuberculine seraient devenues négatives. Enfin, il semble que les données de l'expérimentation dont nous avons pu avoir connaissance ne soient pas en faveur de la stérilisation radicale : bien que Levaditi et Vaisman, dans des conclusions préliminaires présentées à l'Académie de Médecine, en mars 1947, aient parlé « d'un arrêt considérable de la bacillose pulmonaire, allant de la stérilité microscopique complète (25 % des cas) jusque, au maximum, à une infection plus atténuée (75 % des cas » (79), il semble bien que leurs travaux ultérieurs mettent en doute la possibilité d'une stérilisation : « Il ne saurait donc être question d'une stérilisation radicale, attendu qu'en dépit de la survie prolongée des animaux, les poumons continuent à être virulents pour le cobaye » (80, 81, 83, 84, 128). Et puis, même si cette éradication totale

du bacille de Koch était possible, serait-elle souhaitable ? Chadourne (21) estime que, dans cette hypothèse, il y a le pour et le contre : en stérilisant complètement l'organisme, nous supprimons à coup sûr les possibilités de phtisiogénèse endogène, mais « quels seraient la portée et le risque de cette stérilisation bactériologique en regard des réinfections exogènes ultérieures »? Finalement, il semble bien qu'en cette matière ce soient les conclusions de Cathala et de ses collaborateurs (18) qui puissent nous donner satisfaction. Ceux-ci pensent avec raison que le but à rechercher n'est pas tant de stériliser l'organisme que de lui permettre de s'immuniser sans danger.

Pour toutes ces raisons, nous avons utilisé les épreuves cutanées à la tuberculine comme un excellent moyen de diagnostic. Aussi les avons-nous pratiquées en série lorsque, négatives à l'origine, nous désirions observer le virage pour consolider notre diagnostic. Mais là s'est borné leur rôle et nous n'avons jamais compté sur elles comme test de guérison certaine et définitive.

2° *La sédimentation globulaire.* — A la Journée de Phtisiologie infantile du 18 novembre 1946, La Barre, du Roc des Fiz, après avoir étudié la valeur de la sédimentation globulaire au cours de la tuberculose chez 300 garçons de 5 à 15 ans, déclaraient qu' « elle permet également de juger de l'efficacité de la thérapeutique employée » (102, 142). Aussi, chaque fois que cela a été possible, nous avons suivi l'évolution de la maladie avec cette méthode.

3° *Les tubages gastriques.* — Ils ont été pratiqués en série et on a recherché à l'examen direct la persistance ou la disparition des bacilles dans les mucosités prélevées. Ceci, afin de rechercher les possibilités de la streptomycine en matière de stérilisation de l'expectoration. L'inoculation et la culture n'ont pas été pratiquées. Nous n'avons donc pu étudier les phénomènes de streptomycino-résistance possibles.

4° *Les réactions Vernes-résorcine* ont été répétées en courant d'évolution chaque fois qu'il en avait été pratiqué une au début de la maladie.

5° *Des ponctions lombaires* ont été pratiquées chaque fois qu'un prélèvement de liquide céphalo-rachidien semblait nécessaire pour déceler un ensemencement méningé à la période biologique et faire instituer un traitement intra-rachidien.

D) *Les examens spécialisés.*

Nous voulons placer ici les examens de fond d'œil pratiqués régulièrement dans les mêmes conditions que les ponctions lombaires et dans le même but.

Quant à la bronchoscopie, il n'a jamais paru nécessaire de l'utiliser, ni pour le diagnostic, ni pour évaluer les résultats du traitement.

Technique et durée du traitement.

La streptomycine a été administrée par voie intramusculaire à des doses variables suivant l'âge, depuis un minimum de 0 gr. 50 pour les plus jeunes jusqu'à un maximum de 2 grammes pour les grands enfants, au voisinage de la puberté et de l'adolescence.

La répartition des injections a été calculée d'après des travaux qui ont montré que la streptomycine est rapidement résorbée, qu'elle atteint un taux sanguin élevé, mais qu'elle s'élimine rapidement par voie rénale. Adcock administre aux malades 200 milligrammes de streptomycine par voie sanguine et constate 32 microgrammes par centimètre cube immédiatement après, 8 microgrammes à la deuxième heure et 1 ou 2 après douze heures. Zintel, Reiman, Elias et Price retrouvent 20 à 35 % du produit dans les urines au bout de deux heures, 50 à 70 % après douze heures (78). Il paraît donc raisonnable d'adopter, en matière de streptomycinothérapie, les conclusions de de Gennes et Minne (37): « La concentration s'abaisse notablement au bout

de 4 à 6 heures, en sorte qu'une injection intramusculaire toutes les 4 à 6 heures suffit à assurer la stabilité bactériostatique. »

Dans le Service du Professeur Aubertin, tous les malades ont reçu la dose quotidienne au rythme de 6 ou 5 injections à la rigueur et dans certains cas seulement.

Le traitement ainsi conçu a été poursuivi durant des intervalles de temps variant entre 41 et 157 jours, suivant les besoins de l'évolution.

CHAPITRE III.

LES OBSERVATIONS

Nous avons pu réunir 21 observations de tuberculoses initiales de l'enfant traitées dans le Service du 21 mai 1947, date d'entrée du premier sujet dont nous possédons l'observation, au 24 avril 1950, date de sortie du dernier malade.

Pour la commodité de l'exposé et conformément aux éléments du pronostic, aux indications que nous avons posées, nous avons divisé ces 21 observations en deux groupes :

— Le premier comprend 10 observations d'enfants âgés de 3 mois à 2 ans;

— Le second, 11 observations d'enfants dont les âges s'échelonnent entre 2 et 14 ans.

Mais, avant de donner le détail de ces observations, une remarquable préalable nous semble nécessaire. Dans le but de mettre en valeur les résultats apportés par les examens radiologiques en série, nous avons cru bon de les présenter sous forme de schémas. Le terme seul indique qu'il ne faut pas y rechercher une reproduction exacte des films. Aussi, devons-nous préciser que les parties hachurées de nos schémas, que l'on pourrait supposer, à leur aspect, être des images d'atélectasie, ne représentent que les ombres parenchymateuses qu'il est habituel de rencontrer dans toute primo-infection à expression radiologique. Les difficultés techniques, la volonté de produire des schémas suffisamment clairs ne nous ont pas permis de nuancer ces ombres et de les estomper assez pour leur donner un aspect beaucoup moins tranché et plus proche de la réalité.

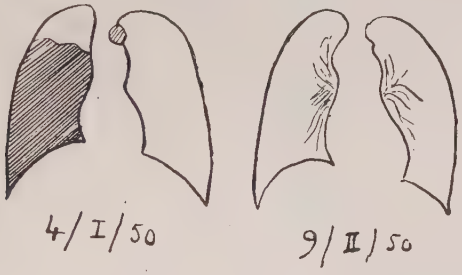
DE 3 MOIS A 2 ANS.

OBSERVATION I.

L... (Patrick), né le 20 octobre 1949.

Entré dans le Service le 3 janvier 1950, à l'âge de 3 mois.

L'enfant a été séparé dès sa naissance (au moins théoriquement) de sa mère contagieuse. Il a été vacciné au B.C.G. le 21 octobre 1949. Rendu à sa famille au bout de 40 jours, il présente, dans le courant du mois de décembre 1949, un épisode fébrile à 39° 7 avec toux coquelucheuse, vomissements et foyer pulmonaire droit. Après un essai de traitement chez lui, il est hospitalisé.



A l'entrée : enfant apyrétique, qui paraît en bon état général, mais la cuti-réaction est phlycténulaire. On constate une submatité légère à la partie moyenne de l'hémithorax droit avec quelques râles sous-crépitants. Le tubage pratiqué le 6 janvier 1950 est négatif. La ponction lombaire du même jour montre un liquide clair, hypertendu, avec légère lymphocytose (6,6 éléments).

Le fond d'œil est normal.

Une radiographie pratiquée le 4 janvier 1950 montre :

— A droite : opacification diffuse de tout le poumon, sauf le sommet; opacité un peu moins accentuée au niveau de la partie juxtapariétale du lobe moyen;

— A gauche : ombre arrondie latéro-trachéale et juxta-cardiaque.

On commence la streptomycine le 5 janvier 1950, à la dose de 0 gr. 60 pour 24 heures. Elle est poursuivie jusqu'au 16 février 1950, soit durant 43 jours, ce qui fait un total de 25 gr. 80.

Evolution clinique. — Poids de : 3 kg. 750 à la naissance; 4 kg. 350 à l'entrée; 3 kg. 760 le 23 janvier 1950; 4 kilos le 13 février.

Température normale à l'entrée; 38° 4 le 6 janvier; chute à 36° 8 à partir du 8 et maintien aux environs de 36° 8 - 36° 2.

Bon état général à la sortie.

Evolution radiologique. — Le 21 janvier 1950: à droite, nettoyage complet, sauf une légère grisaille latéro-pariétale; hile un peu touffu; quelques arborisations vers la base; à gauche : l'image circulaire a disparu.

Le 9 février 1950 : nettoyage complet à droite. Tramite.

En somme, enfant de 3 mois, atteint d'un foyer initial parenchymateux étendu à droite et qui présente, au bout de 43 jours de traitement, une amélioration clinique sensible et un nettoyage radiologique complet. Cinq mois après, le 4 juin 1950, l'enfant pèse 5 kg. 400 et a un état général parfait.

OBSERVATION II.

D... (Danielle), née le 21 octobre 1949.

Entrée dans le Service le 19 janvier 1950.

Le 29 décembre 1949, l'enfant est soumise à un traitement par la pénicilline pour un épisode pulmonaire aigu (broncho-pneumonie ?). Les suites n'ayant jamais été franches et la découverte de lésions bacillaires chez le père, font admettre l'enfant dans le Service.

A l'entrée, état général qui ne semble pas mauvais, malgré une anorexie importante et des vomissements; température à 37° 9 et cuti-réaction largement positive au bout de 20 heures. De plus, on découvre une matité de la base droite accompagnée d'une légère diminution du murmure vésiculaire. Le foie est gros et déborde d'un travers de doigt le rebord costal. Quelques ganglions carotidiens.

Le tubage gastrique est positif à l'examen direct. La ponction lombaire révèle une légère diminution des chlorures à 6,80.

Le fond d'œil est normal.

Une radiographie pratiquée le 19 janvier 1950 montre:

— A droite : lobite inférieure, tramite, déviation de la trachée, ombre en cheminée;

— A gauche : scissurite, tramite.

La streptomycine est commencée à la dose de 0 gr. 40 le 20 janvier 1950, jusqu'au 26, puis 0 gr. 50 du 24 janvier au 16 avril et 0 gr. 60 le 17, soit 48 gr. 40 pendant 89 jours.

Evolution clinique. — Le 3 février 1950, on constate à l'examen une matité étendue à tout le poumon droit, avec râles humides de tous calibres et diminution du murmure. Malgré ceci, l'état général s'est amélioré, et les vomissements ont presque disparu.

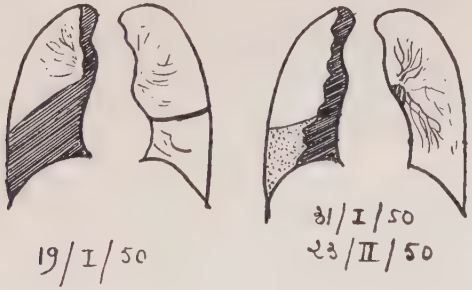
La température, qui était à 38° - 38° 5 le 18 janvier 1950, atteint 37° le 22 janvier et se maintient ensuite entre 37° 8 et 36° 5.

Le poids passe de 3 kg. 700 à l'entrée à 4 kilos le 23 février et 4 kg. 600 le 17 mars 1950.

Un tubage du 23 mars 1950 est négatif après homogénéisation.

Le liquide céphalo-rachidien est normal dès le 2 février 1950.

Evolution radiologique. — Le 31 janvier 1950 : à droite, atténuation de la lobite inférieure; opacification constante de la partie juxtatrachéale du lobe supérieur; ombre en cheminée se répétant sur les clichés suivants; à gauche, plus de scissurite, mais tramite accentuée avec petit champignon hilaire.



Le 23 février 1950 : amélioration légère des images précédentes qui persistent, avec aspect de scissurite plus sensible à droite.

Le 21 mars 1950 : à droite, persistance de la scissurite; à gauche, atténuation considérable du champignon hilaire.

En somme, il s'agit d'une enfant de 3 mois, atteinte d'un foyer initial parenchymateux de la base droite avec déviation trachéale, bacilloscopie positive, état clinique sérieux, et qui présente une amélioration clinique évidente, un nettoyage radiologique appréciable au bout de 89 jours de traitement avec une dose totale de 48 gr. 40 de streptomycine.

Le 4 juillet 1950, d'après les renseignements donnés par la grand'mère, l'enfant présente un état de santé très satisfaisant. Nous avons donc là un recul d'observation de 5 mois 1/2.

OBSERVATION III.

S... (Christiane), née le 25 mai 1948.

Entrée dans le Service le 7 mars 1949, âgée de 10 mois, pour toux et température. Son père est soigné pour tuberculose pulmonaire.

L'examen pratiqué le 8 mars 1949 révèle une enfant hypothrepsique, avec petits signes de rachitisme, polynécroadénopathies, rate palpable, langue saburrale et, enfin, matité du sommet gauche, en arrière, avec respiration soufflante. La cuti-réaction est négative à 8 mois, positive à l'entrée.

Une radiographie le 8 mars 1949 : à droite, grosse opacité portant sur la portion juxtatrachéale du sommet; déviation de la trachée vers la droite.

Le 7 mars, le traitement est entrepris à la dose de 0 gr. 60 par jour jusqu'au 24 mars. On suspend jusqu'au 4 avril (rougeole) et on reprend jusqu'au 2 juin, soit 70 jours de traitement, avec une dose totale de 42 grammes.

Evolution clinique. — Le 27 mars 1949, réaction otitique double vérifiée par paracentèse.

Le 2 avril 1949 : rougeole.

Le 14 mai 1949 : varicelle.

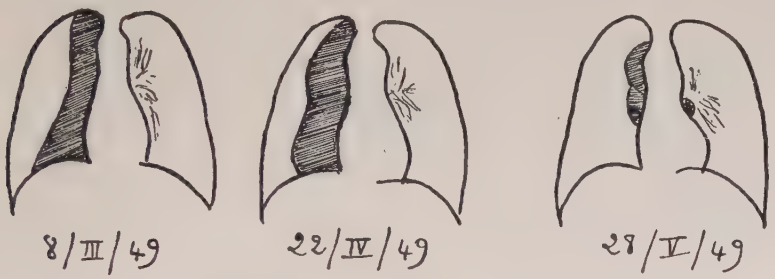
La température, normale le 7 mars 1949, a suivi l'évolution des accidents infectieux. Elle est normale à partir du 18 mai.

Le poids, qui était à l'origine de 4 kg. 750, atteint 6 kg. 550 le 13 juin 1949.

Evolution radiologique. — Le 22 avril : extension au niveau du sommet droit.

Le 26 avril : à droite, léger nettoyage du sommet; à gauche, hile un peu chargé.

Le 28 mai : à droite, nettoyage à peu près complet, sauf une opacité sphérique située au niveau de la trachée. Un peu de condensation hilaire.



En résumé, il s'agit d'une enfant de 10 mois, entrée dans le Service avec foyer initial localisé à la portion juxta-trachéale du poumon droit, signes cliniques patents. Evolution compliquée d'otite, rougeole et varicelle. Amélioration évidente au point de vue clinique et radiologique après 70 jours et 42 grammes de streptomycine.

Au début de l'année 1950, les Services sociaux avaient connaissance de l'enfant sans pouvoir préciser plus sur son état.

OBSERVATION IV.

D... (Gérard), né le 14 novembre 1947.

Entré dans le Service le 8 octobre 1948, âgé de 11 mois, pour séquelles pulmonaires graves de coqueluche, avec température à 38° depuis un mois, accompagnée de toux et de vomissements.

Un examen radiologique pratiqué le 7 octobre a montré : « Une opacité totale de la moitié inférieure de la plage pulmonaire se terminant à sa partie supérieure par une ligne courbe à convexité supérieure. Accentuation de la trame dans la partie visible du poumon. La limite supérieure de l'opacité est légèrement mobile avec

les mouvements respiratoires. L'interprétation de cette image radiologique pose un problème assez délicat : s'agit-il d'une atélectasie ou d'une coupole diaphragmatique très fortement refoulée ? »

La cuti-réaction est positive, le tubage négatif.

Le 8 et le 9 octobre, l'enfant reçoit 240.000, puis 400.000 unités de pénicilline. Du 12 octobre au 31 novembre 1948 : 0 gr. 75 par jour de streptomycine, soit une durée de traitement de 51 jours, avec une dose totale de 38 gr. 25.

Evolution clinique. — Amélioration progressive. Le 14 janvier 1949, « l'enfant est en bonne santé et attend un placement ».

La température, d'abord entre 36° - 37° jusqu'au 18 décembre, oscille ensuite entre 36° et 38° pour devenir absolument normale à partir du 23 janvier.

Le poids, de 6 kg. 500 à l'entrée, atteint 7 kg. 500 le 27 décembre.

Evolution radiologique. — Le 9 octobre 1948, un profil confirme l'atélectasie.

Le 18 octobre : à droite, nettoyage du sommet et de la partie latéro-pariétale de la base; à gauche, tramite.

Le 20 octobre : les deux poumons semblent retrouver leur transparence normale.

Le 8 novembre : à droite, opacité recouvrant toute la base; à gauche, tramite.

Le 2 décembre : léger nettoyage à droite, le long de la paroi et en direction de la base.

Le 15 janvier : nettoyage important à droite; une opacité subsiste à la base dans sa partie juxtacardiaque.

Pour conclure : il s'agit d'un enfant de 11 mois, hospitalisé pour primo-infection survenue dans les suites d'une coqueluche contractée en février 1948. Cette coqueluche a d'ailleurs entraîné la mort d'un frère jumeau. L'enfant se présente avec un tableau de primo-infection compliquée par des troubles de la ventilation pulmonaire. Une amélioration clinique sensible, portant surtout sur le poids, est rapidement notée. La température et les lésions radiologiques obéissent moins vite au traitement.

Dix-sept mois après son entrée dans le Service, l'enfant s'apprête à rentrer chez lui, en bonne santé, après avoir accompli une cure dans un établissement spécialisé.

OBSERVATION V.

A... (Josiane), née le 20 décembre 1948.

Hospitalisée le 11 janvier 1950, à l'âge de 13 mois, pour toux, bronchite et hypothrepsie. La cuti-réaction, négative le 11 décembre 1949, est positive le 31. La coqueluche est suspectée, en raison de quintes.

Une formule sanguine montre une anémie légère avec hyperleucocytose et polynucléose. Un ensemencement sur milieu de Bordet et Gengou, le 23 janvier 1950, est négatif.

Le tubage du 2 février 1950 est négatif après homogénéisation.

L'enquête sociale a révélé une possibilité de contamination familiale.

Le 23 janvier 1950, on pratique un examen radiologique (Docteur Guichard): « Avant de commencer l'examen, on « donne un » coup d'écran » au thorax, complété ensuite par des clichés de face et de profil, et qui montre une zone de condensation apexienne gauche descendant le long du médiastin et se terminant par une bande de condensation juxtascissurale du lobe supérieur. »

Le 1er février 1950, on administre la streptomycine à raison de 0 gr. 60 chaque jour, jusqu'au 24 mars 1950. L'enfant recevra ainsi une dose de 31 gr. 20 pendant 52 jours.

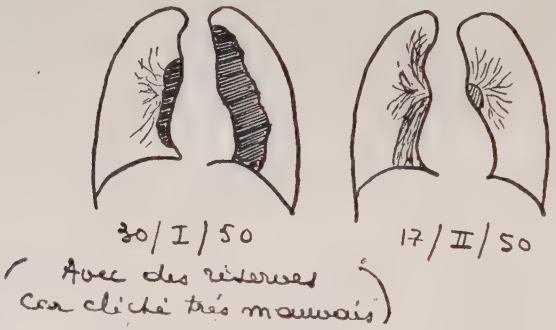
Evolution clinique. — La température oscille entre 36° et 38° du 11 au 30 janvier 1950. Elle devient normale ensuite.

Le poids passe de 6 kilos, le 11 janvier, à 7 kg. 900, le 4 avril.

Evolution radiologique. — Le 17 février 1950, on remarque, à droite, une bande de condensation juxtamédiastinale ayant pour origine la région hilaire, semble-t-il; à gauche, petit champignon hilaire avec quelques arborisations vers le sommet.

Le 17 mars : léger nettoyage à droite, plus accentué au niveau de la base; cependant, densification des images précédentes qui paraissent plus ramassées.

Le 20 mars : peu de changements.



Finalement, nous avons là une primo-infection individualisée par des signes généraux, bronchitiques, allergiques et radiologiques. L'action de 31 gr. 20 de streptomycine pendant 52 jours a provoqué un relèvement net de l'état général, mais les images radiologiques, après de gros progrès, restent fixées.

Cinq mois après l'entrée dans le Service, le Service social signale que l'enfant est en très bonne santé.

OBSERVATION VI.

G... (Alain), né le 29 juillet 1947.

Admis dans le Service le 18 octobre 1948, à l'âge de 15 mois, pour matité de toute la moitié inférieure de l'hémithorax droit avec râles humides à l'auscultation. Bloc de condensation pulmonaire à la radioscopie (?) et cuti-réaction positive.

Le père a passé trois mois en sanatorium pour lésion bacillaire du poumon droit.

En juillet 1948, l'enfant a eu une broncho-pneumonie bilatérale, avec des poussées fébriles auparavant.

Un tubage du 19 octobre est négatif après homogénéisation.

La radiographie du même jour montre, à droite, une ombre arrondie latéro-trachéale et une condensation de la base; à gauche, quelques arborisations et de petites ombres arrondies latéro-trachéales.

Evolution clinique. — Le 8 novembre : mauvais état général avec clocher thermique.

Le 9 décembre : splénomégalie et pâleur.

Le 18 : dyspnée, toux, température à 39° 2, nombreux râles humides aux deux bases, en arrière.

Le 21 : l'examen du fond d'œil, la ponction lombaire sont négatifs.

Les tubages du 2, du 7 et du 23 décembre sont restés négatifs.

Le 28 janvier 1949 : anémie avec lymphocytose à 49 %.

La température a oscillé constamment autour de 37° avec de nombreux clochers à 38° 5 - 39°.

Le poids est passé de 7 kg. 600, le 18 octobre 1948, à 7 kg. 250, le 22 novembre, pour atteindre 8 kilos le 1er février 1949.

Tout ceci après que l'enfant eût reçu 63 grammes de streptomycine pendant 81 jours, à savoir 1 gramme par jour du 20 octobre 1948 au 3 décembre, puis 0 gr. 50 du 21 décembre au 20 janvier, et 0 gr. 50 encore du 27 au 31 janvier 1949. Dans l'intervalle du 20 au 31 décembre et du 27 au 31 janvier, l'enfant a reçu 240.000 unités de pénicilline chaque jour.

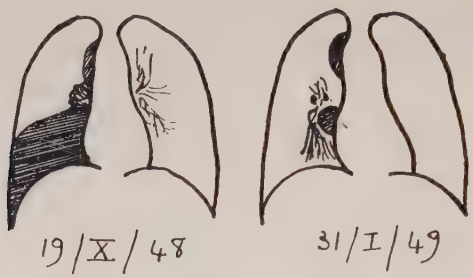
Evolution radiologique. — 8 novembre 1948 : à droite, nettoyage de la base, mais persistance de condensations plus ou moins isolées.

14 décembre 1948 : à droite, nettoyage avec grisaille à la place des condensations.

31 janvier 1949 : image à peu près identique; persistance d'ombres arrondies latéro-trachéales et inter-bronchiques.

Il s'agit donc d'une primo-infection sévère à type de congestion pulmonaire tuberculeuse survenue dans les suites d'une pneumopathie grave. Les signes cliniques n'ont pas obéi franchement au traitement, mais les signes radiologiques se sont effacés

progressivement en deux mois, avec persistance cependant d'images qui posent la question des adénopathies trachéo-bronchiques.



Le 16 mai 1950, le Dispensaire d'hygiène sociale signale : « Image pulmonaire normale. » Ceci donc, dix-neuf mois après l'entrée dans le Service.

OBSERVATION VII.

P... (Françoise), née le 31 juillet 1948.

Entrée dans le Service, le 8 octobre 1949, à l'âge de 15 mois, pour adénite sous-maxillaire droite et coqueluche traînant depuis un mois. La mère est bacillaire; l'enfant en a été séparée, mais d'une manière théorique. Une sœur a passé deux mois dans le Service pour primo-infection et, en juin 1949, elle-même, vue à une consultation, avait une cuti-réaction positive.

A l'examen, l'enfant est en très mauvais état général, très pâle, chétive et abattue. Elle pèse 7 kg. 800, et la température s'élève à 38° 4. Une adénopathie sous-angulo-maxillaire droite est nettement visible. Elle s'accompagne d'adénopathies discrètes dans les autres territoires. Signalons encore du jetage nasal purulent, quelques quintes et des râles de bronchite au niveau du sommet gauche.

Une radiographie pratiquée le 10 octobre 1945 découvre, à droite, des adénopathies latéro-trachéales et inter-bronchiques, une scissurite à la partie supérieure du lobe moyen, une condensation hilaire avec arborisations vers la base; à gauche, condensation hilaire avec arborisations ascendantes et descendantes.

Devant ce tableau, la pénicilline est administrée d'abord le 11 et le 12 octobre, à la dose de 600.000 unités par jour; puis la streptomycine, à raison de 0 gr. 60 chaque jour, du 11 octobre au 8 décembre, soit 35 gr. 40 pendant 59 jours. La pénicilline est reprise à raison de 200.000 unités par jour du 19 octobre au 9 novembre.

Evolution clinique. — 15 octobre 1949 : température irrégulière et persistante.

22 octobre : chute thermique à 36° 8 (pénicilline).

28 octobre : pâle, fatiguée, quintes, vomissements, adénopathies et jetage nasal persistant.

A partir du 13 novembre, la température demeure entre 37° et 37° 4, et l'on assiste à une reprise progressive du poids : 8 kg. 700. L'enfant est moins abattue, en meilleur état général, avec bon appétit; les quintes et les vomissements disparaissent.

Une sédimentation du 8 novembre donne les chiffres suivants : 12 - 38 - 15,5.

Le 13 janvier 1950 : bon état général, apyrexie; départ pour le Sanatorium de Feuillas.

Evolution radiologique. — 15 octobre 1949 : à droite, adénopathies persistantes, régression de la scissurite et des ombres hilaires; à gauche, persistance des images pathologiques.

10 novembre : à droite, ombre latéro-trachéale, mais nettoyage périscissural et hilaire; à gauche, nettoyage.

14 décembre : à droite, nouvelle ombre arrondie juxtatrachéale paraissant se surajouter à la précédente; réapparition des obscurités périscissurales, image trouble dans la partie juxtacardiaque

de la base; à gauche, densification de l'ombre hilaire, arborisations plus denses vers la base.

4 janvier 1950 : image ganglionnaire et zonite du poumon droit. Peut-être un léger nettoyage à gauche.

En somme, primo-infection déjà sévère, par contamination familiale et aggravée par une coqueluche. La streptomycine provoque une amélioration clinique au bout d'un mois. Au point de vue radiologique, nettoyage évident, suivi d'une rechute au bout de deux mois, constatée une semaine après arrêt du traitement.

Le 16 juin 1949, l'enfant, qui se trouve au Sanatorium de Feuillas, où elle accomplit une cure de consolidation, présente un état de santé satisfaisant (Docteur Fréour). Huit mois se sont écoulés depuis son entrée dans le Service.

OBSERVATION VIII.

H... (Janine), née le 18 mars 1948.

Envoyée dans le Service le 27 juin 1949, à l'âge de 15 mois, pour mauvais état général, adénopathies, rachitisme et foyer de râles sous-crépitants du sommet droit, avec quelques râles bulleux dans le reste du poumon. Dans les antécédents, une rougeole et une broncho-pneumonie. Mort de la sœur jumelle par méningite tuberculeuse vraisemblablement.

La cuti-réaction est positive, le tubage négatif.

La radiographie du 29 juin 1949 montre : à droite, une ombre qui dissimule complètement le sommet, le lobe moyen et une partie de la base; légère déviation trachéale vers la droite; à gauche, obscurité du sommet.

Du 28 juin au 17 juillet, l'enfant reçoit 500.000 unités de pénicilline chaque jour, puis 0 gr. 70 de streptomycine du 1er juillet au 2 décembre, soit une dose totale de 94 gr. 20 pendant 157 jours.

Evolution clinique. — Le 2 juillet : tubage négatif après homogénéisation.

Le 4 : diminution de la toux.

Le 16 : mauvais état général, mais la toux a cédé et il n'y a plus de signes physiques.

Le 23 juillet : tubage négatif; l'état général s'améliore; le poids a augmenté de 600 grammes.

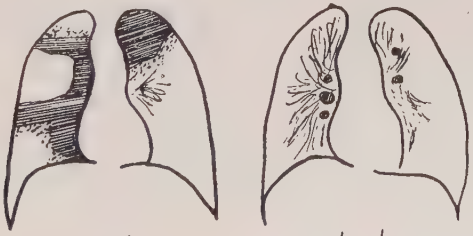
L'appétit est bon, mais la courbe thermique est irrégulière. Elle oscille entre 36° - 37° du 27 juin au 23 août, où elle passe à 37° - 38° jusqu'au 31 septembre, pour revenir à 37° ensuite. Le 31 octobre, la varicelle provoque une poussée à 39°.

Finalement, le poids, de 5 kg. 300 le 27 juin 1949, arrive à 7 kg. 300 le 14 novembre 1949.

Evolution radiologique. — 2 juillet 1949 : nettoyage du lobe moyen à droite et de la base; déviation trachéale; à gauche, la densification diminue.

11 juillet : nettoyage; seule subsiste une ombre périscissurale et juxtacardiaque à droite; à gauche, l'ombre du sommet persiste.

28 juillet : à droite, nettoyage complet, suivi de tramite; à gauche, nettoyage du sommet avec persistance d'une ombre arrondie juxta-trachéale.



2 septembre : à droite, condensation des images sur le hile; à gauche, disparition de l'image latéro-trachéale.

3 octobre : image à peu près identique.

22 novembre : radiographie trop mauvaise pour être correctement interprétée.

3 janvier 1950 : diminution et nettoyage sensible des dernières condensations. L'accentuation de la trame broncho-vasculaire pose le problème de la fibrose résiduelle.

Nous nous trouvons donc en présence d'une primo-infection à type de congestion pulmonaire tuberculeuse, sévère cliniquement et radiologiquement. Cette primo-infection est survenue dans les suites d'une rougeole et d'une broncho-pneumonie. La varicelle a compliqué l'évolution. La mycothérapie à la dose de 92 gr. 20 pendant 157 jours a provoqué une amélioration sensible de l'état général et de la courbe pondérale en moins d'un mois, tandis que la température a demandé trois mois pour rester à la normale. Au point de vue radiologique, nettoyage des condensations parenchymateuses en trois semaines.

L'enfant est revue le 6 mai 1950, soit 11 mois 1/2 après son entrée dans le Service. Son état est stationnaire; elle est apyrétique. Elle attend un placement dont elle retirera, semble-t-il, le plus grand bien.

OBSERVATION IX.

T... (Anne-Marie), née le 6 juillet 1948.

Entrée dans le Service le 21 octobre 1949, à l'âge de 15 mois, pour coqueluche. Sa mère est traitée pour laryngite tuberculeuse et son frère hospitalisé pour primo-infection.

C'est une enfant qui paraît en bon état. Elle est pâle cependant; sa température atteint 37° 8 et elle présente des signes typiques de coqueluche avec de nombreux râles ronflants et sibilants disséminés dans le poumon.

La cuti-réaction est négative, l'intra-dermo-réaction douteuse.

Au point de vue hématologique : légère anémie avec lymphocytose à 62 %.

Une radiographie du 22 octobre 1949 montre, à droite, une image de hile surchargé, collé à l'ombre cardiaque, avec quelques arborisations ascendantes et descendantes; à gauche, une petite condensation hilaire et quelques arborisations.

L'enfant reçoit durant deux mois de la streptomycine à raison de 0 gr. 60 par jour à partir du 27 octobre, soit 36 grammes pendant 60 jours. Elle a reçu également, du 27 octobre au 9 novembre, 200.000 unités de pénicilline chaque jour.

Evolution clinique. — Le 8 novembre : amélioration de l'état général; température à 37° 2; quelques râles de bronchite.

Le 30 novembre, l'enfant, plus gaie, reprend de l'appétit.

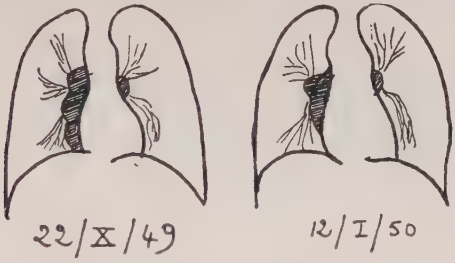
Mais la température, irrégulière, entre 40° et 37°, tombe à 37° - 38° dès le traitement et s'y maintient jusqu'au 11 novembre pour devenir à nouveau irrégulière de 36°8 à 38° 4 jusqu'au 22. Les signes de coqueluche persistent.

Une sédimentation : le 8 novembre : 10 - 26 - 11,50; le 12 janvier 1950 : 24 - 60 - 27. Mais, le lendemain, un clocher thermique à 39°, en pleine apyrexie, explique la variation.

La cuti-réaction devient alors positive.

Evolution radiologique. — 7 novembre, 22 novembre : peu de changements.

19 décembre : léger nettoyage qui persiste le 12 janvier 1950.



En somme, histoire d'une primo-infection compliquée par une coqueluche ou vice-versa, étant donné le virage tardif de la cuti-réaction. Au bout d'un mois de traitement, amélioration clinique portant sur tous les éléments. Les images radiographiques se nettoient légèrement au bout de deux mois.

A la date du 6 mai 1950, soit 6 mois 1/2 après son hospitalisation, il semble, d'après les renseignements fournis par le Service social, que l'enfant soit dans un état de santé satisfaisant.

OBSERVATION X.

L... (Joseph), né le 10 décembre 1947.

Hospitalisé le 3 août 1949, à l'âge de 18 mois, avec cuti-réaction très positive découverte dans les suites d'une rougeole.

L'enfant avait été séparé de sa mère qui avait fait une hémoptysie 15 jours après sa naissance. Il était alors en très bonne santé.

La radiographie du 6 août 1945 montre :

— A droite, des ombres arrondies latéro-trachéale et interbronchique. Hile collé à l'ombre cardiaque. Scissurite du lobe moyen et déviation de la trachée;

— A gauche, nodule hilaire avec quelques arborisations vers le sommet.

La streptomycine, employée à la dose de 0 gr. 60 le 13 août, doit être arrêtée le 6 septembre en raison d'accidents d'intolérance avec œdème des membres inférieurs et érythèmes.

Du 7 au 15 octobre : désensibilisation progressive (1/10 de centimètre cube en 2 fois, 1/5, 1/2 et changement de marque).

Le 15 octobre : reprise à 0 gr. 60 jusqu'au 17 novembre, soit une dose totale de 34 gr. 80 pendant 58 jours.

Evolution clinique. — Pendant le mois d'août, mauvais état général et évolution compliquée par une varicelle.

Le 3 septembre : très bon appétit et pas d'amaigrissement.

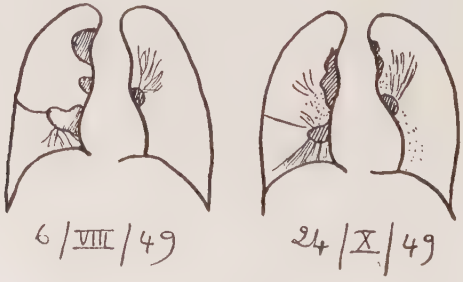
Le 17 septembre : l'état s'améliore.

Le 1er décembre : enfant dans un excellent état.

La température a oscillé constamment autour de 37°, sauf au moment de la varicelle (38° pendant trois jours).

Le poids, de 11 kg. 800 le 10 août, atteint 12 kg. 600 le 22 novembre.

Evolution radiologique. — 10 août : accentuation de la scissurite, léger voile du sommet gauche.



2 septembre : léger nettoyage de la base droite.

16 septembre : persistance des images.

3 octobre : scissurite à droite et densification hilaire gauche.

24 octobre : flou des parties juxtacardiaques; arborisations hilaires descendantes à droite, ascendantes à gauche.

Finalement, il s'agit là d'une primo-infection tuberculeuse survenue dans les suites d'une rougeole chez un enfant qui paraissait en bon état général. Malgré des accidents d'intolérance et une varicelle, le traitement a provoqué une amélioration clinique évidente au bout d'un mois. Les résultats constatés sur les radiographies ont été beaucoup moins frappants pour ne pas dire nuls.

Le 6 juin 1950, dix mois après son entrée dans le Service, l'enfant est dans un état très satisfaisant. Il pèse 14 kg. 200 (Docteur Malaplate).

DE 2 A 14 ANS.

OBSERVATION XI.

D... (Patrick), né le 16 mai 1947.

Entré dans le Service le 22 septembre 1949, à l'âge de 2 ans et 4 mois, pour mauvais état général, température irrégulière entre 37° 5 - 38° 5 et cuti-réaction phlycténulaire.

Sa mère est hospitalisée pour tuberculose pulmonaire chronique bilatérale. On relève dans les antécédents, la rougeole, la coqueluche et de fréquentes rhino-pharyngites.

A l'examen, enfant un peu pâle et qui présente, au niveau de la joue droite et des membres inférieurs, une éruption qualifiée d'allergides par les spécialistes. La température reste entre 37° et 38°.

La radiographie du 23 septembre 1949 montre : une ombre arrondie latéro-trachéale droite; une condensation hilaire avec quelques arborisations collées à l'ombre cardiaque.

Le traitement consiste en l'administration de 1 gramme de streptomycine par jour, du 27 septembre au 1er décembre 1949, soit 66 grammes pendant 66 jours.

Evolution clinique. — 27 septembre 1949 : fond d'œil normal.

28 septembre : disparition de l'éruption.

12 octobre : apparition d'une kérato-conjonctivite phlycténulaire à gauche, qui se bilatéralise le 13 et s'atténue le 17.

28 octobre : hyperhémie bilatérale du fond d'œil.

2 novembre : tubage négatif.

4 novembre : varicelle.

8 novembre : inappétence, enfant abattu.

1er décembre : amaigrissement, anorexie, altération de l'état général; l'enfant ne joue que très peu.

La température oscille constamment entre 37° - 38°, avec quelques courtes périodes d'apyrexie.

Le poids, qui était de 12 kg. 100 à l'entrée, atteint 11 kg. 700 le 17 octobre, 12 kg. 200 le 24, 11 kg. 800 le 7 novembre et 12 kilos le 22 novembre.

Evolution radiologique. — Le 23 septembre 1949 : à droite, apparition d'une ombre latéro-trachéale donnant une image en cheminée; à gauche, condensation hilaire.

Le 31 octobre 1949 : à droite, persistance et même accentuation des images précédentes avec apparition de scissurite; à gauche, tramite ascendante et descendante.

Le 22 novembre 1949 : persistance et condensation à gauche des images pathologiques; extension de la scissurite à droite.

En conclusion, malgré la streptomycine, l'enfant fait une primo-infection qui s'aggrave cliniquement et radiologiquement, avec une kérato-conjonctivite phlycténulaire bilatérale, apparue une quinzaine de jours après la mise en train du traitement. L'enfant est dirigé sur le Sanatorium de Feuillas.

Le 16 juin 1949, soit à peu près 8 mois 1/2 après son entrée dans le Service, l'enfant présente un état de santé satisfaisant (Docteur Fréour).

OBSERVATION XII

D... (Marie), née le 26 mars 1944.

Hospitalisée le 21 mai 1947, à l'âge de 3 ans, parce qu'elle présente de la température depuis un mois, qu'elle tousse beaucoup, vomit, est anorexique et dort mal.

A l'entrée, on constate une température élevée à 39° 6, un pouls à 120, une légère abolition du murmure à la base gauche et une cuti-réaction phlycténulaire.

A la radioscopie, le 24 mai 1947, on découvre une hilite gauche avec très grosse périhilite. Limites cardiaques mal visibles de ce fait. Il semble bien qu'il existe cependant une dextrocardie sans inversion hépatique (?).

La radiographie du 29 mai 1947 montre : à droite, une ombre arrondie latéro-trachéale, accompagnée d'une condensation hilaire nette; à gauche, une ombre diffuse, étendue à tout le champ pulmonaire, à type de congestion pleurale.

Le 29 mai, devant le caractère aigu de cette primo-infection, on commence la streptomycine à la dose de 0 gr. 50 par jour, laquelle est ramenée à 0 gr. 30 le 4 juin, puis à 0 gr. 50 le 20 juin, et ceci jusqu'au 26 août, pour aboutir finalement à un total de 41 gr. 80 pendant 90 jours.

Evolution clinique. — Le 24 mai : température à 39° - 40°; mauvais état général; pénicilline (240.000) et adiazine sont sans action; le tubage est négatif.

Le 31 mai : trois jours après le début de la streptomycinothérapie, la température commence à baisser à 38° - 38° 6.

Le 2 juin : elle reste stationnaire aux environs de 38°.

Le 9 juin : l'appétit revient; le poids remonte; la température atteint 37°5.

Le 18 juin : la température, remontée depuis le 15, se maintient à 38°, malgré que l'état général soit bon et que le poids augmente régulièrement pour osciller ensuite.

Du 16 août au 12 septembre : la température présente encore quelques oscillations entre 38° 5 et 37°.

Le poids, de 12 kg. 250 le 23 mai, oscille entre 12 kg. 200 les 26 juillet, 8 et 22 août, et 12 kg. 650 les 19 juin, 10 juillet, 4 septembre, pour atteindre finalement 13 kilos le 19 septembre.

Evolution radiologique. — Le 10 juin 1947: pas de grandes modifications; apparition d'une nouvelle ombre arrondie en position interlobaire à droite; à gauche, l'ombre semble se condenser et se ramasser.

Le 19 juin : accentuation de la trame à droite.

Le 27 juillet et le 23 août : pas de modifications sensibles.

Par conséquent, nous avons là un cas de primo-infection aiguë à type de congestion pleuro-pulmonaire, dont les éléments cliniques et radiologiques obéissent mal au traitement. L'enfant est dirigée sur le Sanatorium de Feuillas pour cure habituelle.

L'enfant a été observée durant 4 mois et 8 jours, depuis le 21 mai 1947 jusqu'au 29 septembre 1947, date à laquelle ses parents l'ont retirée du Sanatorium de Feuillas où elle n'a séjourné que trois jours (Docteur Fréour).

OBSERVATION XIII.

T... (Pierre), né le 25 septembre 1944.

Entré le 3 avril 1949, âgé de 4 ans 1/2, dans le Service, pour anorexie quasi totale depuis un mois, amaigrissement important (3 kilos), température à 38° 5 - 39°.

Dans les antécédents, on relève une coqueluche, une varicelle et une méningite à 3 ans.

A l'examen, rien de précis. La ponction lombaire révèle un L.C.R. normal à l'examen ordinaire, mais une vitesse de sédimentation donne les chiffres suivants : 64 pour la première heure, 108 pour la seconde.

Cuti-réaction très positive.

Une radiographie du 4 avril 1947 montre : à droite, un hile chargé avec arborisations vers la base, une double ombre arrondie latéro-trachéale; à gauche, zonite du lobe supérieur.

L'enfant reçoit d'abord la streptomycine par voie générale à la dose de 1 gramme chaque jour durant tout son séjour, c'est-à-dire jusqu'au 29 septembre, soit 149 grammes durant 149 jours. Du 7 avril au 3 mai, il reçoit, de plus, des injections intra-rachidiennes de streptomycine.

Evolution clinique. — Le 7 avril 1949, syndrome méningé; 26 éléments dans le L.C.R. à la cellule de Nageotte.

Le 9 avril : 60 éléments, dont 91 % de lymphocytes.

Le 11 : 306,4 éléments; albumine, 0,12; chlorures, 7,45; glucose, 0,75; 20 % de lymphocytes.

Le 12 : 312 éléments; 58 % de lymphocytes; fond d'œil normal.

Le 13 : tubage négatif.

Le 16 : 35,6 éléments et 80 % de lymphocytes.

Le 20 avril : 46,2 éléments; lymphocytose; glucose, 0,71; albumine, 0,50; chlorures, 6,90.

Le 29 avril : amélioration; plus de température, ni de vomissements, mais asthénie.

Le 30 avril : fond d'œil normal.

Le 3 mai : arrêt de la streptomycine intra-rachidienne.

Le 23 mai : 4,4 éléments; albumine, 0,20; chlorures, 7,50.

Le 7 juin : sédimentation : 15 - 36 - 16,5.

Excellent état général; a repris 3 kilos.

Polymicroadénopathies dans tous les territoires.

Le 4 juillet : aréflexie tendineuse aux membres inférieurs (?).

Il quitte le Service le 29 septembre 1949 pour le préventorium.

Evolution radiologique. — Le 5 mai 1949 : extension de la lobite supérieure gauche; à droite, accentuation et extension des arborisations hilaires.

Le 24 juin : à droite, légère diminution des ombres pathologiques ; à gauche, dégagement du sommet. Il subsiste une opacité hilaire sphérique semblable à une pièce de 2 francs, entourée d'une zone floue.

Ici, il s'agit, en somme, d'une primo-infection grave où l'antibiotique a jugulé rapidement et efficacement une réaction méningée évidente, mais où les images radiologiques ont évolué vers la condensation, malgré ce traitement.

Le 31 mai 1950, l'enfant est en parfait état (Médecin-Directeur du Préventorium). Ce qui fait un recul de 13 mois depuis l'entrée de l'enfant dans le Service.

OBSERVATION XIV.

C... (Jacques), né le 7 août 1944.

Admis dans le Service, le 22 août 1949, à l'âge de 5 ans, pour « lobite moyenne hilaire » découverte au cours d'un examen systématique pratiqué à la suite de la constatation, chez le père, d'une lésion tuberculeuse.

A l'entrée, bon état général ; cuti-réaction fortement positive ; fond d'œil normal ; tubage négatif.

La radiographie du 23 août 1949 montre : à droite, une condensation hilaire, opacité juxtacardiaque, arborisations vers le sommet ; à gauche, empâtement hilaire et tramite. Le profil met en évidence une lobite moyenne droite.

Le 26 août, ont commence la streptomycine à la dose de 1 gramme par jour pendant toute la durée de son séjour jusqu'au 5 octobre, soit 41 grammes.

Evolution clinique. — Apyrexie constante et, hormis un épisode pseudo-méningé les 15, 16, 17 septembre, rien n'est à signaler.

Le 17 septembre : une sédimentation donne : 2 - 5 - 2,25.

Le poids, de 14 kg. 500 à l'origine, atteint 14 kg. 250 le 5 octobre.

Evolution radiologique. — Le 21 septembre 1949 : léger éclaircissement; diminution de la lobite moyenne sur le profil.

Le 1er décembre : persistance des images.

C'est donc, ici, une primo-infection décelée uniquement par dépistage radiologique et sur laquelle le traitement semble n'avoir eu aucune action clinique ou radiologique.

Le 9 mai 1950, les parents signalent que l'enfant est en bonne santé, soit 8 mois 1/2 après son entrée dans le Service.

OBSERVATION XV.

C... (Michel), né le 23 mars 1944.

Entré dans le Service le 10 janvier 1949, âgé de 4 ans et 10 mois, avec demande d'examens complémentaires pour cuti-réaction très positive.

Une radiographie du 11 janvier 1949 montre : à droite, un hile chargé avec, par places, un début de calcification et des arborisations à destinée parenchymateuse; à gauche, on note essentiellement un gros ganglion hilaire qui émerge de l'ombre cardiaque avec de nombreuses arborisations ascendantes et descendantes; des deux côtés, des ombres arrondies latéro-trachéales.

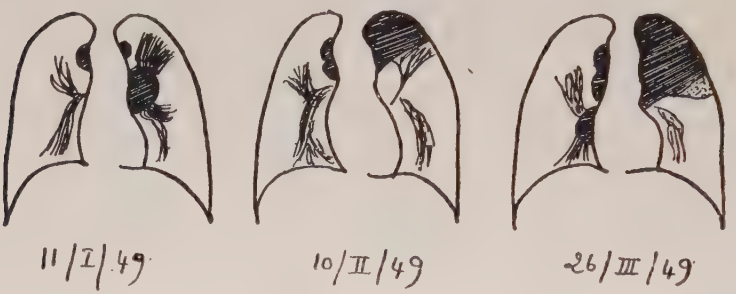
Le 18 janvier : administration de streptomycine à la dose de 1 gramme chaque jour jusqu'au 26 avril, où il ne reçoit que 0 gr. 50, soit une dose totale de 68 gr. 50 pendant 69 jours.

Evolution clinique. — Du 10 janvier au 25 mars, la température oscille entre 37° et 38°.

Bon état général à la sortie.

Evolution radiologique. — Le 10 février 1949 : pas de changements évidents et, à gauche, ombre parenchymateuse coiffant le sommet.

Le 26 mars : lobite supérieure gauche en extension par rapport aux clichés précédents.



Une cuti-réaction positive a mis en évidence la primo-infection, laquelle ne semble pas réagir de manière éclatante au point de vue clinique et s'aggrave au point de vue radiologique.

Le 6 mai 1950, soit 16 mois après son entrée dans le Service, les parents signalent que l'enfant est à peu près complètement guéri et qu'il continue sa cure en préventorium.

OBSERVATION XVI.

M... (Josette), née le 2 août 1943.

Hospitalisée le 21 janvier 1949, à l'âge de 5 ans 1/2, pour fatigue, anorexie, température à 38° 5, toux. Le tout durant depuis 5 jours.

La cuti-réaction est positive.

Dans les antécédents, rougeole, coqueluche, bronchite, sans préciser l'âge.

La radiographie du 26 janvier 1949 découvre une ombre ayant pour origine le hile droit et s'étendant sur toute la partie juxta-cardiaque et latéro-trachéale. A gauche, petit champignon hilaire.

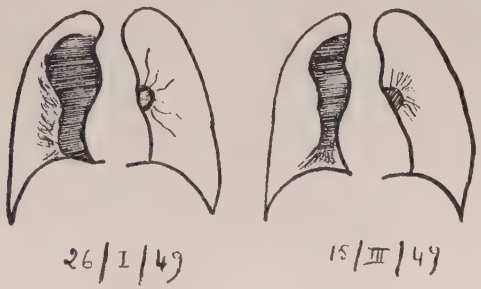
Evolution clinique. — La température, entre 38° - 39° du 21 au 26 janvier, descend entre 37° - 38° du 27 janvier au 19 mars.

L'enfant contracte la varicelle le 5 mars.

Finalement, amélioration et départ en préventorium.

Ceci après que l'enfant eût reçu, à partir du 27 janvier et jusqu'au 15 mars, 1 gramme chaque jour de streptomycine, soit une dose totale de 50 grammes durant 50 jours.

Evolution radiologique. — Le 15 mars 1949: peu de modifications.



Ici encore, il s'agit d'une primo-infection avec signes cliniques et radiologiques; les signes cliniques paraissent s'améliorer sous l'influence du traitement, mais les signes radiologiques ne varient pas.

Le Service social a revu l'enfant au mois d'octobre 1949, soit 8 mois après son entrée dans le Service. L'enfant était apparemment en bonne santé.

OBSERVATION XVII.

C... (Liliane), née le 20 septembre 1939.

Arrivée dans le Service le 22 septembre 1948, à l'âge de 9 ans, pour toux coqueluchoïde avec expectoration, signes de bronchite et cuti-réaction très positive. On administre 500.000 unités de pénicilline chaque jour.

Le 13 octobre : poussée de température à 40°.

Du 15 octobre au 4 novembre : on remplace la pénicilline intramusculaire par des aérosols.

La température restant à 38°, on met l'enfant à la streptomycine

à raison de 1 gramme par jour jusqu'au 6 février, soit 95 grammes pendant 95 jours.

Une radiographie du 20 septembre avait montré des images de hilite et périhilite, des deux côtés.

Evolution clinique. — La température, toujours subfébrile, oscille entre 37° 4 et 38°, et le poids s'abaisse progressivement de 20 kg. 700 le 29 septembre à 20 kilos le 20 février.

Le 19 janvier 1949, on note : enfant fatiguée, toux persistante avec quelques sibilances dans les deux champs pulmonaires.

Evolution radiologique. — Le 7 octobre 1948 : extension et condensation des images hilaires.

Le 9 décembre : nettoyage à droite; condensation à gauche.

En conclusion, nous avons là un cas de primo-infection tuberculeuse sans modifications cliniques avec peu de modifications radiologiques, malgré 95 grammes de streptomycine.

Le 7 mai 1950, les parents déclarent que l'enfant a été en amélioration constante jusqu'en mars 1950. Depuis ce moment-là, ils signalent de l'amaigrissement, de l'anorexie, et un examen radioscopique aurait montré « une tache noire près de la colonne vertébrale ». Toujours d'après les parents, le médecin consulté aurait déclaré qu'il n'y avait pas là matière à inquiétude. Ici, nous avons donc un recul de 19 mois 1/2.

OBSERVATION XVIII

B... (Jean), né le 9 septembre 1939.

Vient dans le Service le 25 mars 1949, à l'âge de 9 ans 1/2, pour anorexie totale, amaigrissement important, température en plateau à 40°, cuti-réaction qui, de simplement positive il y a un mois, est devenue phlycténulaire. Cet enfant a une sœur au Sanatorium de Feuillas, une autre en Préventorium; il a gardé des contacts avec elles et avec une voisine hautement contagieuse.

Une radiographie, le 28 mars 1949, découvre des ombres arrondies interbronchique à droite, latéro-trachéale à gauche. De plus, tramite des bases, hilite à gauche et scissurite du lobe moyen droit.

Le 29 mars, la streptomycine est mise en œuvre à la dose de 1 gramme par jour jusqu'au 8 juin 1949, soit une dose totale de 71 grammes durant 71 jours.

Evolution clinique. — La température reste constamment entre 37° et 38°.

Le poids, à 27 kilos le 1er avril, passe à 28 kg. 200 le 30 mai.

Evolution radiologique. — Le 7 mai : accentuation de la tramite; persistance des images hilaires; lobite supérieure gauche.

Le 1er juin : peu de modifications évidentes.

En somme, primo-infection du type typho-bacillose dont la température est abaissée, mais mal réduite par la streptomycine; le poids augmente. Les constatations radiologiques montrent une nette aggravation.

L'enfant est revenu à la consultation le 25 octobre 1949. Son poids se maintient à 28 kg. 300; il est en bon état général 7 mois après le début clinique de sa primo-infection.

OBSERVATION XIX.

S... (Jacques), né le 29 août 1938.

Envoyé dans le Service le 26 février 1949, à l'âge de 10 ans, pour état fébrile persistant depuis 12 jours avec virage de la cutiréaction au bout de 8 jours. Le père de l'enfant a été réformé 100 %, et on pense à une atteinte de tuberculose pulmonaire.

A l'entrée, température persistante à 38° - 39° avec asthénie, anorexie et quelques sueurs nocturnes; rate percutable; quelques petits ganglions dans la région inguinale.

Une radiographie, le 26 février 1949, montre : à droite, hilite, périhilite, arborisations ascendantes et descendantes; à gauche, ombre arrondie latéro-trachéale, grosse masse hilaire et arborisations ascendantes.

Le même jour, on administre la streptomycine à raison de 1 gr. 50 par jour, et ceci jusqu'au 15 mars. Du 16 mars au 18 mai, la dose est abaissée à 1 gramme. Ceci fait une dose totale de 91 grammes pendant 82 jours.

Evolution clinique. — Le 1er mars 1949 : le fond d'œil est normal des deux côtés.

Le 28 mars : devant l'extension du processus, malgré la streptomycine, on tente un traitement au P.A.S. (16 grammes par jour). L'enfant présente aussitôt des phénomènes d'intolérance avec vomissements, poussée fébrile, atteinte de l'état général.

La température, qui oscillait autour de 37° du 28 février au 23 mars, remonte à 39° - 38° jusqu'au 8 avril, pour regagner ensuite 37°.

Le poids passe de 36 kg. 900 le 7 janvier 1949 à 33 kg. 800 le 5 mars 1949 et atteint 36 kg. 500 le 18 mai.

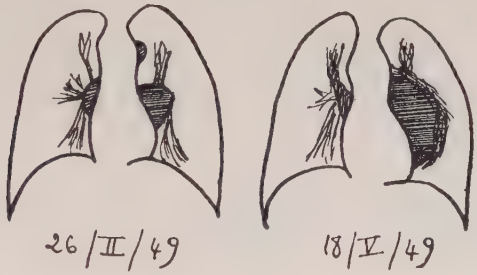
Le 30 mars : une sédimentation : 6 - 9 - 5,25.

Evolution radiologique. — Le 28 mars 1949 : à droite, la tramite s'étend et, à gauche, l'ombre parenchymateuse s'accroît.

Le 9 avril 1949 : « On note une condensation rétractile de la lingula, bien visible sur la radiographie de profil. Sur les tomographies, on distingue, au sein de l'opacité, un infiltrat postérieur à 3 ou 4 centimètres; les bronches sont nettement visibles à 9 centimètres, mais il est difficile d'affirmer que ces bronches soient obstruées; elles se perdent dans l'opacité sous-jacente. La notion de condensation rétractile permet cependant d'affirmer la compression ou l'obstruction bronchique par l'adénopathie. »

Le 29 avril : à droite, accentuation de la trame broncho-vasculaire et, à gauche, pas de modifications importantes.

Le 18 mai : à gauche, nettoyage sensible dans la région sus-jacente à l'ombre; sur le profil, persistance de la condensation rétractile de la lingula.



Il s'agit donc d'une primo-infection du type typho-bacillose où la streptomycine a donné des résultats sur les signes cliniques, mais n'a pas empêché une extension des lésions radiologiques.

Le 7 mai 1950, soit 14 mois 1/2 après l'entrée dans le Service, les parents font savoir que leur fils est dans un état de santé satisfaisant et qu'il a repris le cours de ses études en octobre 1949.

OBSERVATION XX.

L... (Josette), née le 10 juillet 1938.

Entrée dans le Service le 9 mars 1949, à l'âge de 11 ans, pour image suspecte de la base droite découverte à la suite d'une affection gastro-intestinale suivie d'amaigrissement, de fatigue, de toux et de sueurs nocturnes.

A l'examen, elle paraît en bon état, avec bon appétit, mais elle a une température à 38° et sa cuti-réaction est positive.

Le tubage est négatif après homogénéisation.

La sédimentation sanguine donne : 10 - 20 - 10.

Une radiographie, le 10 mars 1949, montre des ombres arrondies latéro-trachéales à droite, une arborisation hilaire nette en direction de la base.

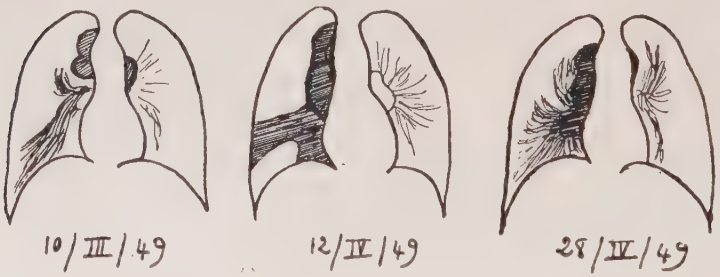
Du 14 mars au 8 avril, l'enfant reçoit chaque jour 0 gr. 60 de streptomycine, puis 0 gr. 80 du 9 au 14 avril et 1 gramme du 14 au 28, soit 33 grammes pendant 46 jours.

Evolution clinique. — La température, qui oscillait entre 37° - 38° jusqu'au 22 avril, devient ensuite normale.

Le poids passe de 30 kilos le 14 mars à 31 kilos le 28 avril.

Evolution radiologique. — Le 12 avril 1949 : nette extension de l'himage hilaire droite avec réaction périscissurale; à gauche, empâtement hilaire.

Le 28 avril 1949 : la réaction périscissurale s'est atténuée à droite, mais la tramite subsiste, plus étendue que lors de la première radiographie, ainsi que la condensation hilaire.



En conclusion, cette primo-infection n'a pas obéi d'une manière très évidente à la mycothérapie au point de vue clinique; celle-ci n'a d'ailleurs pas empêché une condensation radiologique.

Le 19 mars 1950, l'enfant est en bon état de santé. Un examen radioscopique récent a révélé la disparition complète des images pulmonaires (Docteur Bénaben).

OBSERVATION XXI.

Z... (Joseph).

Hospitalisé, le 11 janvier 1950, à l'âge de 14 ans, pour fatigue, toux, sueurs nocturnes survenues dans les suites d'un épisode pulmonaire aigu, après que l'enfant ait maigri de façon importante.

Il semble que la cuti-réaction aurait été positive il y a 4 mois pour la première fois (?). Actuellement, elle est légèrement positive.

A l'examen : matité de la base droite et diminution du murmure sans liquide à la ponction.

Sédimentation globulaire : 77 - 107 - 65,75.

Vernes-résorcine D.O.: 19.

La radiographie du 12 janvier montre : à droite, une image de lobite inférieure avec quelques travées de tramite vers le sommet; à gauche, champignon hilaire avec travées ascendantes et descendantes.

Du 24 janvier au 19 avril, il reçoit 90 grammes de streptomycine à raison de 1 gramme par jour.

Evolution clinique. — Le 17 mars : tubage négatif après homogénéisation; bon état général; température à 37° 4; persistance des signes physiques; rate percutable et adénopathie sous-maxillaire.

Du 17 au 22 mars : poussée de température.

Sédimentation : 17 - 31, en raison d'une rhino-pharyngite.

Le poids, de 34 kg. 300 au 11 janvier, passe à 39 kilos le 12 avril.

Le 30 janvier: sédimentation : 21 - 49 - 22,75.

Le 14 février : sédimentation : 7 - 25 - 9,75.

Le 17 mars : Vernes-résorcine D.O.: 17.

Evolution radiologique. — Le 14 janvier : scissurite sur le profil droit.

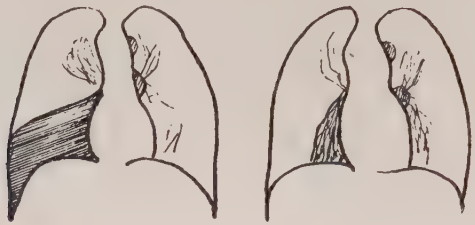
Le 25 janvier : à droite, régression évidente de la lobite inférieure; seul persiste un empâtement du hile qui est collé à l'ombre cardiaque et à la base.

Le 11 février : pas de changement.

Le 25 février : diminution de la densité de l'ombre hilaire juxta-cardiaque.

Le 17 mars : *idem.*

Donc il s'agit d'une primo-infection évidente qui obéit bien au traitement au point de vue clinique. Malheureusement, l'observation de modifications radiologiques évidentes dès le lendemain de la mise en route du traitement ne nous autorise pas à conclure sur les données de la radiologie.



Le 31 mai 1950, soit 4 mois 1/2 après le début clinique de son affection (le début de la primo-infection biologique semble remonter à 3 ou 4 mois plus tôt), l'enfant, qui se trouve en préventorium, donne lui-même de ses nouvelles; elles paraissent bonnes.

CHAPITRE IV.

ANALYSE DES RÉSULTATS

Nous avons exposé en détail 21 observations de primo-infections tuberculeuses infantiles sévères, tant par l'âge auquel elles sont survenues que par les éléments cliniques qui les ont caractérisées : typho-bacilloses, formes avec température prolongée, mauvais état général, signes radiologiques évidents (complexes ganglio-pulmonaires, atélectasie, éléments splénopneumoniques, etc...), formes souvent décelées dans les suites d'une maladie infectieuse anergisante ou compliquées par celle-ci.

Ces primo-infections ont été observées dans le Service de M. le Professeur Aubertin pendant des périodes allant de 5 semaines (cas n° XX), 1 mois 1/2 (n° I), 2 mois (n°s XI et XV), à 3 mois et plus pour les autres cas. Ajoutons que l'on s'est efforcé, par la suite, d'obtenir tous les renseignements nécessaires sur l'état de santé des enfants après des délais variant de 4 mois à 19 mois 1/2. Toutes ces primo-infections, graves à des titres différents, ont été soumises à la mycothérapie spécifique, suivant des doses et des durées variables avec la forme clinique, radiologique et l'évolution. Quels sont alors les résultats qu'il nous a semblé possible de tirer de ces observations ?

Action du traitement sur les signes cliniques.

A) *La fièvre.*

D'une manière générale, il ne nous est pas apparu que le traitement ait eu une action évidente sur la fièvre. Nous avons remarqué une chute de la température dans 7 cas (n°s I, II, V,

IX, XII, XV, XIX). Mais, d'une part, comme cette chute a suivi la mise en œuvre du traitement dans des délais allant du jour même à 5 jours plus tard, nous nous demandons s'il est légitime d'interpréter ceci comme un résultat favorable à l'actif de la streptomycine. D'autre part, nous devons préciser que ce sont les cas du type typho-bacillose avec plateau thermique à 38° - 38° 5 qui ont présenté les réponses les plus satisfaisantes sur ce point. Nous l'avons d'ailleurs constaté dans d'autres cas dont nous ne faisons pas état faute de délais d'observation suffisants.

Ajoutons que dans 5 cas sur 7 (nos II, IX, XII, XV, XIX), la température élevée une fois décapitée, on a assisté à l'installation d'une fébricule.

Dans tous les autres cas, soit 14, nous n'avons rien observé de patent, soit qu'il n'existât pas de température avant la mycothérapie, soit que celle-ci fût influencée, mais dans des délais allant de 20 jours à 5 semaines après le début du traitement.

B) *Le poids.*

Nous avons noté des gains, moyens peut-être, mais constants, allant de 240 grammes en 3 semaines après une perte de 590 grammes, à 2 kilos en 4 mois 1/2. Et ceci avec toutes les variantes suivant l'âge et surtout l'état initial du sujet. Ceci est valable pour la première catégorie d'enfants, c'est-à-dire ceux qui étaient, à l'époque, âgés de moins de 2 ans.

Au-dessus de 2 ans, nous avons eu des résultats variables allant de la perte de 900 grammes en 2 mois, au gain de 4 kg. 700 en 3 mois, en passant par le cas où le poids a oscillé autour d'un chiffre soit en plus, soit en moins. Cependant, tous les cas où la courbe du poids s'est infléchie correspondent à des aggravations cliniques et radiologiques (nos XI, XIV, XVII).

Notons encore que chaque fois que nous avons pu recueillir des renseignements précis sur la courbe du poids après que les enfants eurent quitté le Service, chaque fois nous avons appris que leur poids avait augmenté de manière très satisfaisante.

C) *L'appétit et l'état général.*

Ici, que les enfants soient âgés de plus ou de moins de 2 ans, les observations s'accordent pour montrer, qu'en dehors d'une amélioration rapide 10 jours après le début de la streptomycinothérapie, tous les cas n'ont présenté de modifications sensibles en ce domaine qu'au bout de temps allant de 1 à 2 mois, avec cependant une nette faveur pour 1 mois.

Deux cas n'ont présenté aucune amélioration, à ce point de vue, au bout de 3 mois (n^{os} XI, XVII).

Comme pour le poids, les nouvelles, que nous avons pu avoir par la suite, ont montré que l'état général s'était grandement amélioré, une fois quitté le Service et, par conséquent, la streptomycine supprimée.

Action sur les signes biologiques.

A) *La cuti-réaction.*

Nous n'insisterons pas sur les modifications, car, comme nous l'avons déjà dit, il ne nous fallait pas compter sur de bien grandes modifications en ce domaine. Nous signalerons cependant que, dans un cas (n° IX), la cuti-réaction, négative au début, est devenue positive après 2 mois de traitement. Nous rapprochons ceci des faits constatés par Sorel et ses collaborateurs, qui notent une intensité plus élevée des réactions allergiques au cours du traitement streptomycinique (146bis).

B) *La vitesse de sédimentation sanguine.*

Chaque fois qu'elle a pu être mesurée, elle a donné des valeurs normales ou voisines de la normale au bout de 3 semaines à 1 mois de séjour dans le Service (cas n^{os} VII, IX, XIII, XIV, XIX, XXI).

C) *La réaction de Vernes-résorcine.*

La densité optique, recherchée uniquement dans l'observation n° XXI, et initialement peu élevée (n° 19), s'est rapprochée de la normale (n° 17), au bout de 2 mois.

D) *Le tubage gastrique.*

Bien qu'il ait été pratiqué dans la majorité des cas et que l'on ait recherché le bacille de Koch à l'examen direct après homogénéisation, il n'a pu être mis en évidence qu'une seule fois (cas n° II). Cependant, dans ce cas, un second tubage pratiqué après 2 mois de streptomycine est complètement négatif.

E) *Les ponctions lombaires.*

Elles ont été pratiquées chaque fois qu'un examen cytologique et chimique du liquide céphalo-rachidien paraissait nécessaire. Elles ont montré de légères modifications physico-chimiques et cytologiques dans 2 cas (n°s I et II), des modifications évidentes dans 1 cas (n° XIII). Toutes ces perturbations sont rentrées dans l'ordre naturel au bout d'une quinzaine de jours en ce qui concerne les 2 premiers cas et d'un mois pour le troisième. Précisons qu'il a fallu, dans ce dernier cas, faire usage de la streptomycine intra-rachidienne.

Résultats des examens spécialisés.

Ils ont consisté essentiellement dans la mise en évidence des modifications du fond d'œil. Ils n'ont rien révélé, sauf, dans 1 cas (n° XI), une hyperémie bilatérale.

Action sur l'état anatomo-radiologique.

Après l'étude des clichés pratiqués en série tout au long de l'évolution et de manière systématique, il nous semble que nous pouvons avancer les constatations suivantes :

1° Nous avons assisté au nettoyage radiologique à peu près complet des lésions initiales dans le seul cas n° I après un délai de 1 mois;

2° Dans 6 cas (n°s II, III, V, VI, VIII, IX), les lésions dites parenchymateuses (zonites, lobites, scissurites, etc...) ont disparu dans des délais allant de 2 mois (n°s II, V, IX) à 2 mois 1/2 (n° III), 3 mois 1/2 (n° VI) et 5 mois (n° VIII).

Par contre, dans tous ces cas, on a toujours constaté la persistance des images ganglionnaires et hilaires;

3° 5 cas n'ont présenté aucune modification appréciable de leurs lésions radiologiques (n°s X, XII, XV, XVII) ou trop rapide pour qu'on doive l'attribuer au traitement (n° XXI);

4° 2 cas d'atélectasie ont paru insensibles à la thérapeutique au bout de 1 mois (n° XIV), au bout de 3 (n° IV);

5° Enfin, 7 cas se sont aggravés, radiologiquement au moins, malgré la streptomycine, au bout de :

1 mois (n° XX);
1 mois 1/2, avec apparition d'atélectasie (n° XIX);
2 mois (n°s XI et XVIII);
9 semaines (n° VII);
2 mois 1/2 (n°s XIII et XVI).

En conclusion, nous pensons pouvoir remarquer que :

1° Si, parmi tous les cas qui se sont aggravés radiologiquement, certains ont présenté une amélioration clinique (n°s VII, XVIII, XIX), tous ceux qui ne se sont pas améliorés cliniquement se sont aussi aggravés radiologiquement (n°s XI, XIII, XVI, XX);

2° Toutes les aggravations radiologiques appartiennent à la deuxième catégorie d'enfants que nous plaçons entre 2 et 14 ans, sauf 1 cas (n° VII). Encore faut-il dire que dans ce cas qui s'améliorait cliniquement, on a décelé la rechute radiologique une semaine après l'arrêt du traitement.

Les résultats éloignés.

Nous avons pu obtenir des renseignements sur l'état de santé des enfants dans les délais suivants, comptés à partir de la date d'entrée dans le Service :

1° Nous avons pu savoir que tous les enfants présentaient un état de santé satisfaisant au bout de :

4 mois 1/2 pour le n° XXI;
5 mois pour les n^{os} I et V;
5 mois 1/2 pour le n° II;
6 mois 1/2 pour le n° IX;
7 mois pour le n° XVIII;
8 mois pour les n^{os} VII et XV;
8 mois 1/2 pour les n^{os} XI et XIV;
10 mois pour les n^{os} III et X;
10 mois 1/2 pour le n° VIII;
13 mois pour le n° 13;
14 mois 1/2 pour le n° XIX;
15 mois pour le n° XX;
16 mois pour le n° XVI;
17 mois pour le n° IV;
19 mois pour le n° VI;
19 mois 1/2 pour le n° XVII;

2° Un seul enfant n'a pu être retrouvé (n° XII). Aussi avons-nous pris comme délai d'observation la durée de son séjour dans le Service, soit 4 mois et 8 jours.

Après ce séjour et le traitement, les résultats cliniques et radiologique ayant été jugés peu satisfaisants, elle a été dirigée, pour cure de consolidation, sur le Sanatorium de Feuillas.

CHAPITRE V.

ENSEIGNEMENTS ET CONSÉQUENCES TIRÉS DE L'ÉTUDE DES RÉSULTATS

Les conditions étiologiques.

Si nous considérons les conditions dans lesquelles sont apparues les primo-infections qui font l'objet de cette étude, il nous paraît nécessaire d'admettre qu'elles présentent toutes des facteurs évidents de gravité. En effet :

A) *Les conditions d'hygiène générale.*

A ce point de vue, et sans doute aussi en ce qui concerne l'hygiène alimentaire, il est probable que, dans la majorité des cas, les enfants ne se sont pas toujours trouvés dans des conditions telles qu'il leur fut permis de résister efficacement aux conséquences de la contamination.

B) *La contagion et l'âge.*

Ces deux facteurs, le premier surtout au point de vue intensité, le second au point de vue précocité, nous apparaissent liés de manière évidente. Point n'est besoin d'insister ici sur le pronostic sévère des primo-infections survenues chez le nourrisson ou le jeune enfant, à la suite de surinfections d'origine familiale. Selon Dufourt, « le facteur qui commande surtout le devenir de l'infection première consiste dans les surinfections exogènes. Ce sont

les infections qui s'additionnent constamment qui transforment la contamination souvent bénigne du début en une affection redoutable. Si la tuberculose du nourrisson est d'emblée si grave dans la majorité des cas, c'est que presque toujours à cet âge, elle subit l'effet des contages répétés venant du père ou de la mère » (42).

Or, parmi 21 cas, nous constatons que :

1° Parmi les 10 enfants âgés de 3 mois à 2 ans, 9 ont subi une contamination d'origine familiale :

4 fois du fait de la mère (cas n^{os} I, VII, IX, X);

3 fois du fait du père (cas n^{os} II, III, VI);

1 fois par un autre membre de la famille (n° V);

1 fois le contaminateur n'a pas été désigné, mais il appartient sans doute à la famille ou au moins à l'entourage, puisque la sœur jumelle a été atteinte aussi et est morte de méningite tuberculeuse (cas n° VIII).

Dans 1 cas, nous n'avons pu savoir par qui l'enfant avait été contaminé (cas n° IV).

Nous devons ajouter, d'ailleurs, que nous ne savons pas si, dans ce cas, l'enquête épidémiologique a été menée avec toute la rigueur désirable, ce qui n'exclut donc pas la possibilité d'un contage familial.

2° Chez les enfants âgés de 2 à 14 ans, 4 fois l'origine familiale ou parafamiliale a pu être mise en évidence sur 11 observations. Il s'agissait :

1 fois de la mère (n° XI);

2 fois du père (n^{os} XIV et XIX);

1 fois d'une voisine (n° XVIII).

En ce qui concerne les 7 autres cas où le contage n'a pu être mis en évidence, nous devons aussi faire quelques réserves sur l'acharnement mis à découvrir la source bacillaire.

Cependant, nous remarquerons au passage, que nos constatations confirment la règle qui veut que, chez le nourrisson et

le tout jeune enfant la contamination soit plus souvent d'origine familiale, alors qu'à l'âge préscolaire ou scolaire, elle soit, au moins dans la moitié des cas, d'origine extra-familiale.

C) *Les infections intercurrentes.*

Nous n'insisterons pas sur leur gravité en tant que facteurs évolutifs au cours de la primo-infection infantile. Nous avons précisé notre pensée sur ce point, lors de l'étude du pronostic.

Ici encore, nous relevons une nette différence entre les deux séries :

1° De 3 mois à 2 ans, 7 fois une maladie infectieuse a compliqué ou précédé la primo-infection;

3 fois la coqueluche (n^{os} IV, VII, IX);

2 fois la varicelle (n^{os} VIII, X);

1 fois la rougeole (n° III);

1 fois une broncho-pneumonie (n° VI).

Les 3 autres cas ont peut-être échappé à ces complications en raison de leur jeune âge et, partant, de l'immunité passive reçue de la mère : 3 mois pour les n^{os} I et II, 13 mois pour le n° V.

2° Par contre, de 2 à 14 ans, si nous trouvons dans les antécédents du cas n° XI, âgé de 2 ans et 4 mois, la rougeole, la coqueluche, de nombreuses rhino-pharyngites et une varicelle en cours d'évolution, tous les autres, bien qu'ayant dans leur antécédents une ou plusieurs de ces maladies à des intervalles plus ou moins proches de la primo-infection, n'ont présenté, exception faite d'une varicelle (n° XV), aucune infection intercurrente susceptible d'aggraver le pronostic.

D) *Les autres facteurs.*

Nous n'avons rien remarqué qui soit nécessaire de rapporter ici en ce qui concerne le sexe, la race, etc...

Par conséquent, nous pensons qu'il faut retenir de tout ceci

qu'il y a une différence très nette entre les cas survenus chez des enfants âgés de plus de 2 ans et ceux âgés de moins de 2 ans, avec possibilités évidentes d'aggravation au détriment de ces derniers, qu'il s'agisse soit des maladies intercurrentes, soit des conditions du contage.

Les résultats cliniques.

En ce domaine, qu'il s'agisse de la température, du poids, de l'état général ou des signes biologiques, etc..., la recherche des enseignements que l'on peut tirer de nos observations nous paraît décevante. Il ne semble pas y avoir de différences tranchées en faveur de la streptomycine par rapport à ce que l'on peut observer dans les cas de cure hygiéno-diététique isolée.

Les images radiologiques.

Là encore, l'observation des clichés ne nous a pas apporté de confirmation éclatante des vertus de la mycothérapie spécifique en matière de primo-infection infantile.

Si nous pouvons peut-être admettre une amélioration évidente dans un 1 cas et des améliorations sensibles d'images parenchymateuses dans 6 autres cas, nous pouvons aussi nous demander si pareille éventualité ne se serait pas produite naturellement.

D'autre part, 7 cas sont restés, au moins en apparence, insensibles, et 7 autres se sont aggravés malgré le traitement.

Par conséquent, nous ne nous croyons pas autorisés à tirer plus d'avantages de l'étude des aspects anatomo-radiologiques que de l'étude des modalités cliniques.

Et ceci n'est pas pour nous étonner, car la majorité des auteurs cités au début de ce travail déclarent que les résultats des examens radiologiques en faveur de la streptomycine sont loin d'être éclatants. Fouquet, en particulier, admet que si les images parenchymateuses s'améliorent plus ou moins, les images ganglion-

naires et certaines images qui paraissent relever de troubles de la ventilation semblent peu sensibles au traitement. C'est bien ce que nous avons constaté. Il ajoute avec ses collaborateurs que « l'échec du traitement sur le ganglion n'a d'ailleurs rien qui surprenne quand on voit, à l'autopsie de certains sujets, ces gros ganglions calcifiés qui ne doivent pas être plus accessibles à l'antibiotique du fait de la sclérose périphérique et des thromboses vasculaires que ne le sont les cavernes anciennes de l'adulte » (57).

Les résultats éloignés.

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, tous les enfants traités par la streptomycine étaient vivants au bout de délais variables entre un minimum de 3 mois et 17 jours et un maximum de 19 mois 1/2.

Tous paraissent en bonne et même excellente santé après ce laps de temps, et presque tous ont bénéficié de la cure hygiéno-diététique habituelle en pareil cas, après le séjour à l'Hôpital.

On peut alors nous objecter qu'en définitive, les heureux résultats obtenus sont peut-être plus la conséquence de la cure que de l'antibiotique.

Nous ne nierons pas qu'avant l'âge de la streptomycine, c'était cette seule cure qui constituait le principal moyen de traitement. Et nous savons que l'on obtenait de bons résultats, mais à la seule condition que la primo- infection n'évolue pas dans ses deux ou trois premiers mois vers une complication sérieuse grave et même mortelle, telle que méningite, granulie, etc... D'ailleurs, même à cette époque où la streptomycine n'existait pas encore, la cure proprement climatique n'était entreprise qu'au bout d'un temps variable de 2 à 3 mois après le début de la maladie. Elle ne commençait qu'après que température et tous autres signes d'évolutivité eussent disparu.

Aussi croyons-nous logique de distinguer dans la primo-infection deux périodes thérapeutiques :

— Une première période, caractérisée par des processus aigus et où il faut y répondre par un traitement « d'attaque » suffisamment énergique et efficace pour parer aux complications précoces et sauvegarder le pronostic vital;

— Une seconde période où l'on doit s'efforcer d'affermir les résultats acquis et d'éviter les processus pathologiques chroniques grâce à un traitement de consolidation, en l'occurrence une cure hygiéno-diététique.

Donc, loin de se contrarier, les deux traitements doivent s'associer et se compléter successivement l'un l'autre dans les périodes de la maladie où ils présentent le maximum d'efficacité.

En ce qui concerne l'enfant dont nous n'avons pu retrouver trace après sa sortie du Service, on pourrait nous objecter qu'il a pu présenter des complications ultérieures. Mais outre que passé les délais d'observation cités, les complications aiguës deviennent très rares, nous ferons remarquer que le cas n° XII, s'il a évité les complications les plus graves grâce à la streptomycine, n'a pu, par suite d'une initiative malencontreuse de ses parents, bénéficier de la cure de consolidation des résultats obtenus. On ne pourrait donc, en cas de processus tardif et chronique, mettre celui-ci au passif de la cure d'attaque. Ceci d'autant plus que chez tous les enfants retrouvés, on a toujours pu constater une amélioration et une guérison évidentes, quel que soit le délai écoulé depuis l'entrée dans le Service.

Enfin, on peut poser la question de savoir si, puisqu'il n'est guère possible d'attendre de la streptomycine une stérilisation radicale, nous n'aurons pas créé une streptomycino-résistance virtuelle pour les années à venir sous forme de quelques très rares bacilles enfermés dans quelque ganglion calcifié.

Nous savons que des phtisiques traités ainsi ont pu être, par la suite, à l'origine de contaminations qui ont donné naissance à des processus évolutifs insensibles à la mycothérapie... Mais nous savons aussi que primo-infection infantile et phtisie sont deux choses différentes. Le contage par primo-infection existe peut-être, mais c'est chose rare. On n'en voudrait pour preuve

que la difficulté de trouver les bacilles dans le liquide de tubage.

De plus, il nous semble que tout n'a pas encore été dit sur la question. Levaditi, Vaisman et Lévy ont montré que l'on pouvait vacciner des souris à partir d'extraits de poumons de souris contaminées par des bacilles virulents et traitées ensuite par la streptomycine (85).

Enfin, le problème va évoluer et se poser sur de nouvelles bases, car il semble qu'aujourd'hui le développement et la recherche de nouveaux antibiotiques spécifiques du bacille de Koch soient en plein essor et qu'en attendant la possibilité d'utiliser néomycine, viomycine, etc..., on peut déjà substituer ou associer à la streptomycine défaillante l'acide para-amino-salicylique, le lupulon, la nocardine, les sulfones ou la thiosemicarbazone.

CHAPITRE VI.

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Dans ce chapitre, nous ne prétendons pas mettre en évidence et déterminer d'une manière définitive les origines des résultats obtenus. Nous pensons plutôt soulever quelques hypothèses qu'il nous paraît nécessaire d'envisager pour rechercher l'explication des échecs ou des succès immédiats dus au traitement.

Aussi, il nous a semblé logique, puisqu'il s'agit de juger de la valeur d'une thérapeutique, de tenir compte de trois éléments avec toutes leurs incidences, à savoir :

1° La thérapeutique elle-même, c'est-à-dire dans le cas qui nous occupe : la streptomycine;

2° L'agent pathogène, qui est ici le bacille de Koch;

3° Le terrain sur lequel se déroule le conflit, autrement dit l'organisme malade.

Etude de la thérapeutique.

Dans cette étude, ou plutôt celle des effets de la streptomycine, il nous paraît nécessaire d'envisager plusieurs aspects.

Les propriétés intrinsèques. — Nous supposerons et nous admettrons d'emblée que l'antibiotique employé avait toutes qualités et propriétés convenables au point de vue efficacité. Nous voulons parler ici tant de sa préparation industrielle que des précautions qu'il est d'usage de prendre lors de la préparation et de la conservation des flacons (température, etc...). Ce ne sont

pas là facteurs de moindre importance, car, nous dit Fouquet, « la streptomycine est un produit industriel fabriqué par des firmes n'utilisant ni la même souche, ni les mêmes milieux de culture, ni les mêmes procédés d'extraction. Qu'y a-t-il d'étonnant à ce que les résultats — et les accidents — soient aussi variables ? » (56).

La toxicité. — On peut se demander, à juste titre, si, pour expliquer certains échecs du traitement, on ne pourrait pas invoquer une toxicité particulière de la drogue, laquelle, affaiblissant ainsi l'organisme, favoriserait des accidents que l'on pourrait comparer aux phénomènes d'allassopathie décrits par Sézary au cours du traitement de la syphilis.

Que la streptomycine présente une certaine toxicité, ceci est un fait admis par l'ensemble des auteurs et avec preuves à l'appui. Nous nous garderons d'insister sur les troubles portant sur l'appareil cochléo-vestibulaire, car il semble qu'en pédiatrie, ils soient peu fréquents et discutables. Il faut sans doute faire intervenir ici, pour expliquer cette remarquable tolérance, d'une part, la notion de doses; d'autre part, la tolérance proprement dite des jeunes organismes à la médication.

En effet, les doses quotidiennes de streptomycine, mises en œuvre dans le traitement de la primo-infection infantile, s'échelonnent entre 0 gr. 50 pour les jeunes et 2 grammes pour les plus âgés. Or, la majorité des auteurs s'accorde pour penser que la dose de 2 grammes par jour constitue une limite au delà de laquelle les accidents auriculaires apparaissent fréquemment. Etienne Bernard estime, d'ailleurs, que ce n'est pas la dose totale de la cure qui joue le principal rôle, mais l'importance de la dose journalière (10). Debré a, d'autre part, confirmé cette opinion.

Quelques pédiatres ont parfois publié semblables accidents. Nous citerons à ce propos un cas rapporté par Chaptal et ses collaborateurs (23). Ils ont traité et guéri 26 nourrissons atteints de primo-infection grave avec des doses et des durées de traitement très importantes. Ils n'ont observé qu'un seul cas de

surdité, et dans quelles conditions !... Il s'agissait d'une enfant atteinte successivement de granulie, puis de rougeole, entraînant un pneumothorax suffocant, syndrome cavitaire, nouvelle dissémination granulique avec présence de granulations dans le fond d'œil et épisodes méningés. Cette enfant, en bonne voie de guérison, a reçu 351 grammes de streptomycine pendant 13 mois, et la surdité est apparue après 135 grammes au 5e mois, en même temps que les épisodes méningés, si bien que les auteurs pensent légitimement pouvoir incriminer plutôt une atteinte d'origine méningo-encéphalique qu'une manifestation de la toxicité fongique.

Pour notre part, dans les observations dont nous faisons état, nous n'avons jamais observé d'accidents de cet ordre.

Mais, s'il paraît légitime d'admettre l'innocuité auriculaire de la streptomycine en matière de tuberculose infantile, nous serons beaucoup moins affirmatif en ce qui concerne le reste de l'organisme infantile.

Relativement à l'état général, Morin, Nehlil et Pichon (111) notent que, d'après les travaux de Debré, Thieffry et Brissaud, l'amaigrissement est à peu près constant au cours du traitement d'attaque et que, par contre, on observe une reprise évidente du poids lorsque l'agression thérapeutique a cessé. Pour eux, il s'agirait là de phénomènes de déshydratation tissulaire.

M. le Professeur Fontan (55) a signalé une amélioration remarquable du poids et de l'état général chez le nourrisson après cessation du traitement.

Nombreux sont les auteurs qui abondent dans le même sens. Morin, Nehlil et Pichon citent à ce propos les publications de Cocchi, Dubois, Linz et celles du Comité médical anglais.

Nos observations nous ont donné l'impression que si nous n'avions pas une perte de poids et un affaiblissement évident de l'état général sous l'influence du traitement, on ne pouvait guère invoquer un relèvement éclatant. A la réflexion, il nous paraît quelque peu paradoxal d'admettre un fléchissement de l'état général chez l'enfant, alors que tous les auteurs signalent que chez l'adulte ce sont les effets inverses qui se produisent.

De Lavergne (38) déclare que « le traitement excite l'appétit de façon remarquable. Il provoque la faim ». Il ajoute : « Il ne semble pas que cette action du médicament soit liée à son pouvoir antibiotique. Un autre mécanisme aspécifique et indirect doit intervenir. » C'est ce qui nous paraît vraisemblable, et il faut sans doute voir là un heureux effet de facteurs psychiques qui n'entrent pas en jeu chez l'enfant. Car si ce dernier, grâce à son « heureuse insouciance », selon les termes de Lowys (93), n'aggrave pas son cas par l'anxiété et l'inquiétude, il ne peut, en revanche, bénéficier du stimulus, de la mise en train d'un traitement qui apparaît trop souvent comme une panacée pour l'adulte. Pierre Bourgeois et ses collaborateurs ont donné démonstration de ces faits en traitant par des injections de sérum physiologique des malades pour qui la streptomycine n'était pas indiquée, mais qui la désiraient vivement. Les résultats furent évidents en ce qui concerne l'état général, ses éléments et même la dysphagie de laryngites tuberculeuses (125bis). Outre cette influence générale, il n'est pas rare de rencontrer dans la littérature concernant le traitement de la tuberculose initiale infantile des observations de vomissements, d'érythèmes (126) ou de susceptibilités individuelles (66). Cependant, ces accidents ne semblent pas avoir de conséquences sérieuses tant au point de vue de l'évolution que de la conduite du traitement. Tout d'abord, il faut admettre que leur nombre est assez réduit. Sur 21 cas que nous présentons, nous en avons découvert 1 seul (n° X) avec œdèmes des membres inférieurs et érythèmes. Ensuite, ces phénomènes ont cédé rapidement à la désensibilisation progressive et au changement de marque du produit employé. Aussi pensons-nous que, dans la majorité des cas, il ne faut pas accuser une toxicité inhérente à l'antibiotique, mais plutôt des impuretés du genre histaminique.

On a parlé également de modifications humorales et plus particulièrement sanguines au cours des traitements de longue durée. Sorel et ses collaborateurs ont remarqué une baisse de la polynucléose infantile avec courbe inverse du taux des mononucléaires et poussée éosinophilique (146). Morin, Nehlil

et Pichon (110) évoquent l'action toxique sur le sang et le système réticulo-endothélial, qui sont pourtant les principaux éléments de la défense organique dans la lutte contre les infections. Et Benhamou estime que la leucopénie, accompagnée de granulopénie, constitue un signe d'alarme entraînant comme sanction immédiate l'arrêt du traitement et la mise en jeu d'une thérapeutique hémopoïétique énergique (111). Enfin, MM. Fontan, Verger, Bentégeat et M^lle^ Massy ont publié récemment leurs observations sur ce problème; ils ont constaté, tant cliniquement qu'expérimentalement, de l'anémie, de la leucopénie, de l'éosinophilie, mais pas de granulopénie (55^bis^).

De notre côté, nous n'avons pas étudié les modifications sanguines en cours de traitement, mais nous n'avons pas observé d'accidents sérieux chez les enfants traités. Pas plus d'ailleurs d'accidents rénaux ou hépatiques. Ceci confirme les résultats de Cathala (17).

En conclusion, il nous semble possible de dire que si, chez l'enfant, il paraît évident que la streptomycine est peut-être à l'origine d'un fléchissement plus ou moins important, elle ne provoque pas, dans les limites des doses précisées plus haut, de graves accidents. Le fléchissement de l'état général ne semble d'ailleurs pas avoir de grosses conséquences sur l'évolutivité de l'affection, puisqu'on assiste à une nette reprise dès cessation du traitement, et qu'en définitive, les résultats éloignés sont satisfaisants.

Toute thérapeutique active est toujours plus ou moins offensante, et nous ne croyons pas qu'il aurait été légitime de supprimer l'emploi des sulfamides dans une pneumonie parce qu'ils auraient causé de l'anorexie ou quelques brûlures gastriques... Ceci au moins dans la période antérieure à la pénicilline.

Le rythme des injections. — La mise en jeu du traitement, sa technique, le rythme des injections ont sans doute un rôle important à jouer.

Nous pensons qu'il est bon d'administrer l'antibiotique en 6 fois par jour ou, à la rigueur, en 4 fois dans certains cas, et

que cette manière d'agir donne une efficacité maximum au traitement.

M. le Professeur Fontan (55) se déclare fermement opposé aux 2 injections quotidiennes et pense que ce mode de traitement favorise les accidents. A l'appui, il cite l'histoire d'un enfant qui, traité de cette manière, à présenté, deux mois après cessation du traitement, une méningite tuberculeuse.

Notre expérience s'accorde avec cette opinion, et nous n'avons eu à déplorer aucun accident de ce genre. On peut nous opposer que parmi les cas dont nous faisons état, il y a eu un enfant (n° XIII) qui a présenté un syndrome méningitique, sinon une méningite clinique et biologique, malgré le traitement. Nous ferons remarquer que cet enfant est entré dans le Service le 3 avril 1949, que la streptomycine par voie générale a été commencée au maximum le 4 avril et peut-être le 5, et que le syndrome est devenu cliniquement évident le 7. Il nous semble donc logique, ou au moins vraisemblable, de considérer cet épisode comme une méningite cliniquement latente à l'entrée et éclatant brutalement 4 jours après. On ne peut probablement pas admettre cet accident comme accident du traitement. D'autre part, cette méningite a cédé à la streptomycine par voie rachidienne associée à la streptomycine par voie générale en moins d'un mois (7 avril - 3 mai), et il est légitime de se demander si pareil résultat eût été possible avec des doses égales de streptomycine administrées suivant un rythme plus faible.

Pareille question se pose de savoir si ce n'est pas à ce rythme de 2 à 3 injections par jour qu'il faudrait rapporter les échecs publiés par les auteurs espagnols (151). Ils ont traité 22 nourrissons avec une dose minima de 0 gr. 50 par jour, administrée en 2 ou 3 injections. Le traitement a été poursuivi pendant 3 à 4 mois avec ponction lombaire systématique tous les 15 à 20 jours, et, dès les premières manifestations, streptomycine par voie rachidienne à la dose de 1 milligramme par kilo de poids pendant 10 à 15 jours. Malgré ceci, 8 enfants sont morts, 5 par méningite, 3 par intoxication tuberculeuse. Les auteurs attribuent ces échecs à l'intensité de l'ensemencement tuberculeux. Or, nous

n'avons pas constaté dans nos observations de faits analogues. Au contraire, le seul enfant qui ait présenté une réaction méningée (n° XIII) n'avait aucun antécédent bacillaire familial.

Enfin, les données expérimentales sont également en contradiction avec cette manière de voir, puisque Youmans, puis Karlson, Feldman et Hinshaw ont montré que le poids de l'*inoculum* de bacilles, c'est-à-dire le nombre de germes, ne modifiait pas l'activité d'une concentration donnée de streptomycine (109). Force nous est donc de soupçonner la cause des échecs dans le rythme des injections.

Outre ces faits que nous proposons, nous croyons également que le fait d'administrer la streptomycine en 4 à 6 fois par jour découle logiquement de ce que nous savons du mode d'action de l'antibiotique. Corper et Cohn, d'une part, Rockwell, de l'autre, ont constaté qu'après 26 heures d'exposition à 10 unités par centimètre cube, les bacilles sont encore vivants. Aussi voient-ils là une preuve de l'action uniquement bactériostatique du produit. D'ailleurs, si l'on a pu démontrer *in vitro* une action bactéricide, on peut se demander s'il est possible de réaliser *in vivo* des concentrations nécessaires et suffisantes pour produire de tels effets (109). Par conséquent, si nous admettons la primauté de l'action bactériostatique, il devient nécessaire de maintenir constamment un taux d'antibiotique dans le sang tel qu'il inhibe suffisamment le développement du germe. On nous objectera alors que le bacille de Koch, se développant moins rapidement que la plupart des autres micro-organismes, les injections réduites au rythme de 2 par jour inhiberont son développement. Il n'en est pas moins vrai que, se développant vite ou lentement, le bacille vit et se développe toujours si le taux de streptomycine devient insuffisant. Et nous conservons pour le paragraphe suivant le développement des conséquences que peuvent avoir semblables pratiques sur l'éclosion et l'aggravation de la streptomycino-résistance.

La durée du traitement. — Sur la durée du traitement et sa continuité, il semble que les opinions les plus variées aient été émises.

Giraud et ses collaborateurs (65) traitent pendant 1 mois les enfants par voie intramusculaire et aux doses classiques. Puis, après 15 jours de repos, ils font une cure de consolidation de 15 jours; suit enfin la cure hygiéno-diététique habituelle.

Hartmann, dans sa thèse (66), estime que dans un certain nombre de cas graves, le traitement doit être prolongé jusqu'à 3 ou 4 mois, avec un délai minimum de 4 à 6 semaines pour les cas sans caractères de gravité évidente.

Chaptal et ses collaborateurs (23), s'ils s'en tiennent à 2 mois dans les cas favorables, vont jusqu'à 5 et 6 mois au minimum dans les autres cas, et même 13 mois si l'évolution le demande.

M. le Professeur Fontan maintient le traitement pendant 30 jours au moins, puis, si les circonstances l'exigent, il continue durant 2 mois et plus (55).

A l'étranger, Sanford et O'Brien (144) se sont contentés de 30 jours et moins.

Tous ces auteurs ont obtenu des résultats à peu près identiques dans l'ensemble.

Nos observations portent sur des durées de traitement s'échelonnant entre un minimum de 41 jours et un maximum de 157 jours avec tous les intermédiaires, sans qu'il soit possible de dégager une moyenne. Et, en définitive, il ne semble pas que les doses totales les plus élevées ou les durées de traitement les plus longues correspondent à des résultats plus avantageux. En effet, si nous comparons par exemple, données radiologiques et durées de traitement, nous constatons que :

1° Nettoyage radiologique à peu près complet :

Cas n° I. — 43 jours de traitement. Dose totale: 25 gr. 80.

2° Disparition des images parenchymateuses et persistance des images ganglio-hilaires :

Cas	n°	II.	—	Durée :	85 jours.	Dose :	48 gr. 40.
»		III.	—	»	70 jours.	»	42 gr.
»		V.	—	»	52 jours.	»	31 gr. 20.
»		VI.	—	»	81 jours.	»	63 gr.
»		VIII.	—	»	157 jours.	»	94 gr. 20.
»		IX.	—	»	60 jours.	»	36 gr.

3° Aucune modification appréciable :

Cas n° X. — Durée : 58 jours. Dose : 34 gr. 80.
» XII. — » 90 jours. » 41 gr. 80.
» XV. — » 50 jours. » 50 gr.
» XVII. — » 95 jours. » 95 gr.
» XXI. — » 90 jours. » 90 gr.

4° Deux atélectasies insensibles au traitement :

Cas n° IV. — Durée : 51 jours. Dose : 38 gr. 25.
» XIV. — » 41 jours. » 41 gr.

5° Aggravation :

Cas n° VII. — Durée : 59 jours. Dose : 35 gr. 40.
» XI. — » 66 jours. » 66 gr.
» XIII. — » 149 jours. » 149 gr.
» XVI. — » 69 jours. » 68 gr. 80.
» XVIII. — » 71 jours. » 71 gr.
» XIX. — » 82 jours. » 91 gr.
» XX. — » 46 jours. » 33 gr.

En tenant compte de ces chiffres, nous croyons pouvoir avancer qu'il n'est pas nécessaire de prolonger au delà de 3 mois, sauf cas particulier, tel que méningite associée, le traitement de la primo-infection infantile par la streptomycine. Un délai minimum de 6 semaines à 2 mois nous paraît nécessaire.

Si nous considérons le problème d'un point de vue théorique, c'est-à-dire en nous rapportant aux notions actuellement connues et admises sur le mécanisme d'action de la streptomycine, il est possible d'aboutir à des conclusions semblables.

En effet, nous avons vu plus haut que le phénomène essentiel en ce domaine, c'est l'action bactériostatique du produit. Par conséquent, du point de vue qui nous occupe, il s'agit, pour le médicament, de réduire le bacille à un état tel que les défenses organiques puissent le détruire ou le mettre hors d'état de nuire, beaucoup plus facilement que si elles ne devaient compter que sur elles-mêmes.

Naturellement, lorsque l'on se borne à la simple cure hygiéno-diététique, les processus de défense organique sont mis en jeu de la même manière, à cette différence près que l'ennemi est intact, d'où résulte une lutte plus longue. Sanford et O'Brien (144) l'expriment clairement en disant que : « De nombreux mois passés à attendre les progrès de la guérison peuvent ainsi être ramenés à une période beaucoup plus courte. » Ceci étant admis, on peut se demander avec Hartmann (66) si, éventuellement, grâce à une prolongation du traitement, on ne pourrait pas espérer une stérilisation radicale. Il s'appuie sur des expériences de Feldmann et Helmholtz, d'une part; Feldmann, Hinshaw et Mann, d'autre part, ces expériences portant sur des inoculations au cobaye. Mais il fait des réserves quand il s'agit de transposer ces faits au domaine humain.

Nous nous rangeons à cet avis, et ceci d'autant plus que, du point de vue expérimental, comme nous l'avons montré au paragraphe traitant des moyens mis en œuvre pour étudier l'action de la streptomycine, Levaditi a prouvé par de multiples travaux qu'il était guère possible de parler de stérilisation complète. Donc, si nous ne pouvons espérer une destruction complète du bacille, à quoi bon prolonger un tel traitement au delà de 3 mois, alors que nous savons que :

— D'une part, c'est surtout durant cette période que les essaimages, les septicémies bacillaires, sont particulièrement fréquents. Or, suivant Courmont (25), c'est à ce moment-là que le bacille est particulièrement sensible aux effets de l'antibiotique. Ensuite, lorsqu'il a pu gagner quelque repaire organique, il est beaucoup moins sensible;

— D'autre part, Saenz et Canetti (141), étudiant la streptomycino-résistance dans 150 cas de tuberculose pulmonaire, ont montré que si l'administration de doses supérieures à 80 grammes n'augmentait pas la fréquence des bacilloscopies négatives, en revanche elle augmentait considérablement l'intensité de la résistance.

Inactivation de l'antibiotique. — Ici, nous sommes en plein dans le domaine des hypothèses; mais il n'est pas interdit par les faits d'avancer que, peut-être dans certains cas au moins, la streptomycine puisse être inactivée d'une manière ou d'une autre dans l'organisme. Un certain nombre de faits nous y poussent.

Morin, Nelhil et Pichon (108) rapportent qu'*in vitro* au moins, des dérivés soufrés comme la cystéine, l'acide thio-glycollique, des substances oxydantes telles que le périodate de sodium, des réactifs aldéhydocétoniques comme la phényl-hydrazine, la semi-carbazide ou l'hydroxylamine, ont la propriété d'inactiver la streptomycine. L'acide ascorbique est fortement antagoniste et l'urée neutralisante.

Par contre, l'acide iodacétique, le fluorure, le nitrate et le merthiolate de sodium, le bromure de cetylpyrimidine, le cristal violet et le mapharsen renforcent le pouvoir antibiotique. Rhymer, Wallace, Byers et Carters (132) ont montré que le lipositol (phospholipide) avait une action nettement antagoniste. Geiger, Green et Waksman, d'une part (59); Donovick et Rake, d'autre part (39), ont observé des faits du même ordre avec d'autres substances.

Etude de l'agent pathogène.

Le bacille, lui, peut également être à la base de certains échecs et ceci de deux manières qui peuvent d'ailleurs se combiner.

La streptomycino-résistance, phénomène bien connu maintenant, constitue la première manière, pour le bacille, de faire échec au traitement.

Quel a été son rôle dans les cas de stagnation ou d'aggravation que nous avons observés ? Nous ne pouvons le dire, car nous n'avons pu l'étudier, et l'eussions-nous pu, qu'il eût été fort difficile d'obtenir, même par tubage, des bacilles dans les cas de primo-infections infantiles.

Nous n'avons d'ailleurs pas l'impression que la streptomycino-résistance joue dans la primo-infection infantile de façon aussi

fréquente et aussi importante que dans la phtisie par exemple.

Hartmann (66) déclare que « quant aux faits cliniques, où la résistance du germe paraît évidente, ils sont, somme toute, fort rares, et dans les quelques cas où nous avons vu pratiquer ces recherches, une discordance apparaissait souvent entre le dosage et les faits cliniques ».

Outre ceci, si nous limitons à 3 mois au maximum la durée des traitements, nous aurons de fortes chances d'éviter cet écueil. En effet, pour Gernez-Rieux et ses collaborateurs (64), « bien qu'il ne faille pas confondre la notion de résistance avec la notion de virulence, ainsi s'explique tout au moins en grande partie, en pathologie humaine, l'amélioration clinique sensible des deux premiers mois, le coup de frein ultérieur et l'inutilité, apparente à ce moment, d'une prolongation du traitement antibiotique ». Voici donc une raison de plus pour limiter l'administration de l'antibiotique à un intervalle de temps ni trop court pour le rendre inefficace, ni trop long pour créer la streptomycinorésistance et faire alors absorber inutilement à l'organisme qui se défend un médicament toxique.

Nous croyons pouvoir donner comme preuve de nos assertions les cas n^{os} VII et XI. Nous les choisissons à dessein parce que, d'une part, ils se sont aggravés sous streptomycine et que, d'autre part, ils ont été, par la suite, dirigés sur le sanatorium et par conséquent, placés dans des conditions d'observation rigoureuses. Chez eux, les lésions et l'état clinique (cas n° XI seulement) ont évolué nettement vers l'aggravation, malgré la mycothérapie. Or, le traitement ayant été suspendu au bout de 59 et 66 jours, les enfants placés au Sanatorium de Feuillas pour cure hygiéno-diététique ont présenté une amélioration régulièrement progressive jusqu'à ce jour. C'est pourquoi il nous paraît légitime de poser la question de savoir si c'est la suppression du médicament qui a permis l'amélioration ou s'il ne s'agit pas d'une évolution spontanée se produisant après que l'antibiotique ait épuisé toutes ses possibilités. Dans ce cas-là, si l'on eût continué le traitement à outrance, on aurait peut-être alors trouvé légitime d'affirmer une relation de cause à effet

entre l'amélioration et la mycothérapie à longue durée. Ces faits ne sont pas nouveaux, et Reginster, en 1947 (129), soutenait : « Il n'est pas interdit de supposer que l'amélioration clinique et radiologique progressive, en dépit de la résistance du microbe dûment contrôlée *in vitro,* ne soit qu'une évolution spontanée faisant suite à une période pendant laquelle le traitement a été réellement efficace. »

Que conclure de tout ceci, sinon la nécessité de traiter en deux ou trois mois avec des doses et un rythme d'administration convenables pour ne pas s'exposer ensuite à injecter un médicament dont se jouerait le bacille et qui, en même temps, gênerait les défenses organiques. Nous renvoyons, à ce propos, aux effets de la streptomycine sur le sang et le système réticulo-endothélial.

Les refuges du bacille. — Le second procédé, pour le bacille, d'éluder les effets de la mycothérapie, c'est de se mettre à l'abri, de se réfugier en quelque repaire où l'antibiotique ne parviendra plus sinon à des doses inférieures aux doses efficaces. Ici, il ne s'agit naturellement que de pures hypothèses que nous nous permettons de soulever à la lumière de certains faits.

Abaza (1), partant du fait que toute substance antibiotique doit emprunter la voie sanguine pour parvenir aux lésions, estime que « toute lésion avasculaire représente, par conséquent, une barrière infranchissable qui met le bacille tuberculeux à l'abri de l'action antibiotique ».

Parodi (125), par contre, s'oppose à cette manière de voir en soutenant que, puisque les toxines bacillaires peuvent traverser toutes les barrières et se répandre dans l'organisme pour donner des phénomènes allergiques, rien ne s'oppose à ce que l'antibiotique puisse parcourir le même chemin en sens inverse. Et il ne voit à ceci, comme solution, que la possibilité d'injecter l'antibiotique dans le système lymphatique le plus près possible du foyer. Mais, somme toute, il s'agit encore ici d'un problème d'appareil circulatoire, lymphatique peut-être, mais circulatoire quand même.

D'autre part, il est peut-être bien possible que la streptomycine

puisse, physiquement parlant, pénétrer à travers les lésions en sens inverse des toxines; mais, chimiquement et biologiquement parlant, ce n'est peut-être pas sans pertes ou modifications pour son pouvoir bactériostatique. C'est d'ailleurs l'opinion de Fouquet que la présence de certains amino-acides au niveau des lésions caséeuses puisse inactiver la streptomycine.

Pour Bernou et Canetti (11), le caséum constitue en quelque sorte un frein, un amortisseur faisant obstacle au libre jeu de l'immunité. Ces considérations, quelque peu théoriques, ont du moins le mérite de tenter d'expliquer de manière valable une constatation de l'unanimité des auteurs, à savoir l'insensibilité ou la quasi-insensibilité des lésions ganglionnaires aux effets du traitement considéré.

Le terrain.

Si, comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, les avantages de la mycothérapie résident essentiellement dans le fait que celle-ci amoindrit considérablement les possibilités bacillaires et livre l'agent pathogène très affaibli aux défenses naturelles de l'organisme, c'est, en définitive, sur ces dernières qu'il faut compter. Autrement dit, « l'agent antibiotique ne représente *in vivo* que l'échelon de choc qui brise le mordant du germe avant l'intervention décisive et nécessaire des défenses organiques » (Morin, Nelhil, Pichon [112]).

D'un autre côté, si le bacille peut échapper à l'action antibiotique de manière intrinsèque ou extrinsèque, c'est encore vers l'organisme et vers lui seul qu'il faudra se retourner. Il y a cependant lieu de faire ici une réserve. Il existe actuellement d'autres agents, chimiques ou fongiques, susceptibles de suppléer ou renforcer la streptomycine défaillante. Mais même dans les cas heureux où nous pouvons substituer ou associer ces drogues, à l'avantage du malade, il faut encore faire appel à l'organisme en dernière analyse, et nous retombons dans le premier cas.

Il est difficile d'apporter des faits précis en matière de « terrain », etc...; cependant, nous devons dire que parmi les enfants

qui se présentaient, à l'entrée dans le Service, en bon état général, malgré une primo-infection évidente (cas nos I, II, IX, X, XIV, XVI, XXI), nous n'avons eu à déplorer qu'une seule aggravation radiologique (no XVI).

Nous n'insisterons pas sur les expériences d'E. Bernard et Kreiss, de J. Le Melletier, non plus que sur des travaux, cités par Hartmann (66), de Diehl (à Berlin) et Lurie (à Philadelphie). Ces deux derniers auteurs sont arrivés à sélectionner des lignées de cobayes réagissant différemment à l'infection tuberculeuse.

Les étrangers, par la voix de Lucentini (103), nous apportent semblable opinion.

Nous terminerons cette énumération en signalant qu'expérimentalement, Levaditi et Vaisman (82) ont pu démontrer l'identité des mécanismes de guérison spontanée ou thérapeutique. Dans un cas comme dans l'autre, le rôle fondamental revient à la phagocytose et à la dégénérescence cytoplasmique.

Finalement, quels enseignements tirer de cet ensemble de faits et d'hypothèses exposés en ce chapitre, sinon que de penser devant l'intervention d'un tel nombre de facteurs aussi complexes et variés les uns que les autres, qu'il est bien difficile de porter un jugement définitif et sans appel sur la valeur du traitement mis en œuvre. Par conséquent, avant que de parler de résultats quasi miraculeux ou de faillite totale, il nous paraît nécessaire de rechercher si bénéfice réel il y a et, en définitive, ce que l'on peut espérer retirer d'un pareil traitement.

CHAPITRE VII.

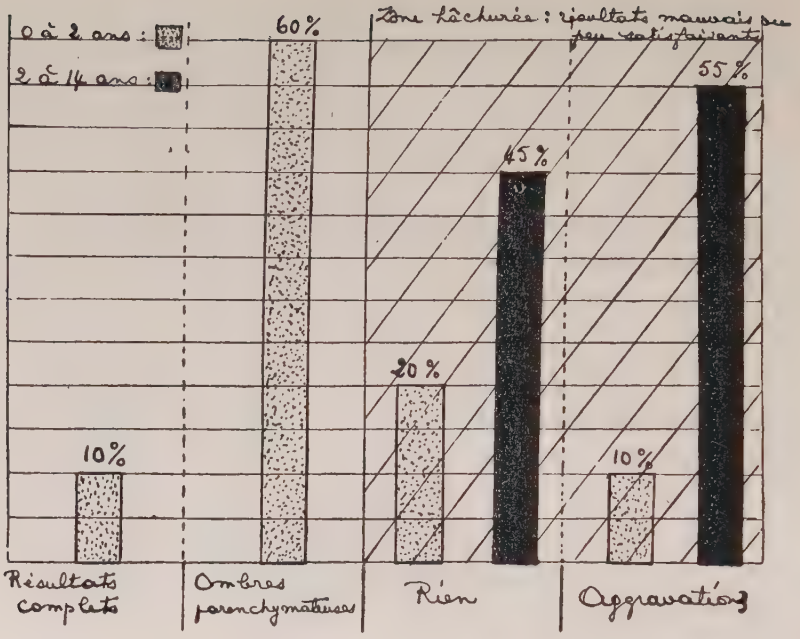
LES AVANTAGES RÉELS DU TRAITEMENT

Avant de rechercher quels ont été ces avantages en ce qui concerne les cas qui font l'objet de cette étude, nous croyons bon de rappeler que chez tous ces enfants — et nous avons déjà insisté sur ce point — la primo-infection se présentait avec des caractères tels que l'on s'accorde généralement à considérer comme graves. On pouvait donc légitimement craindre le pire dans chacun de ces cas. Or, quels furent les résultats de la cure qui leur fut appliquée dans les conditions que nous avons détaillées aux chapitres précédents ? A notre avis, il nous semble possible d'en distinguer deux catégories :

Les résultats positifs.

Si, sur un graphique, nous faisons correspondre les divisions de la ligne des abcisses en allant de 0 vers l'infini : 1° aux cas où les résultats furent complets; 2° aux cas où l'on assista à la disparition des ombres parenchymateuses; 3° aux cas où l'on ne put rien obtenir; 4° aux cas qui se sont aggravés, en portant dans chaque division : en pointillé les cas des enfants âgés de 0 à 2 ans; en noir les cas des enfants âgés de 2 à 14 ans, le nombre de cas de chaque catégorie étant déterminé par la ligne des ordonnées, nous obtenons la figure ci-contre.

Nous avons à dessein hachuré la partie qui veut représenter les résultats que l'on considère ordinairement comme peu satisfaisants en regard des possibilités de l'évolution spontanée.



Dès le premier abord, il tombe sous l'évidence qu'entre 2 et 14 ans, nous avons peu de raisons de nous féliciter de l'action de la streptomycine sur l'évolution. En effet, sur 11 cas :

5 n'ont pas obéi au traitement;
6 se sont aggravés.

Ce qui fait sensiblement :

45 % d'échecs;
55 % d'aggravations.

Par contre, si nous considérons les cas entre 0 et 2 ans, nous avons :

1 bon résultat;
6 résultats satisfaisants;
2 sans résultat;
1 aggravation.

Soit : 10 % de bons résultats;
60 % de résultats satisfaisants;
20 % d'échecs;
10 % d'aggravation.

Or, si nous nous référons aux statistiques récentes de Hartmann (66), il admet que :

1° Quand les nourrissons ont moins de 6 mois et une manifestation tuberculeuse nette, clinique ou radiologique, il faut admettre 60 à 70 % de mortalité.

Nous avons observé 2 enfants âgés de 3 mois (cas nos I et II) avec des manifestations éclatantes tant cliniques que radiologiques, contaminés par leur père ou leur mère.

Le taux de mortalité est nul, et l'on a observé 1 résultat complet, 1 résultat satisfaisant;

2° Chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, les taux atteignent 40 à 50 %.

Pour nous en tenir aux chiffres stricts, nous avons parmi nos cas 2 enfants âgés respectivement de 10 et 11 mois (cas nos III et IV). Les résultats ont été satisfaisants dans le premier cas. Le second cas s'est soldé par un échec radiologique.

Qui plus est, en ce qui concerne le second, nous ne connaissons pas les conditions de contamination. Or, Hartmann admet que lorsque l'enfant est éloigné du contact infectant avant toute lésion, la mortalité tombe à 10 ou 15 % entre 6 et 12 mois. En mettant les choses au mieux et en supposant que cet enfant ne fut pas contaminé dans sa famille, nous sommes encore loin des taux prévus.

Si nous comparons les résultats que nous produisons ici aux chiffres donnés par Mlle Odier (122), celle-ci estime que chez l'enfant éloigné du contage avant toute lésion, la mortalité tomberait à :

24 % de 0 à 3 mois;
26 % de 4 à 6 mois;
5,45 % de 7 à 12 mois;
6,45 % de 12 à 18 mois.

Or, sur nos 10 cas, il en est tout juste 1 seul sur lequel on pourrait — et encore — admettre la discussion au point de vue éloignement du contage avant toute lésion (cas n° IV).

Nous avons déjà vu que le taux de mortalité était nul en ce qui concernait les 4 observations d'enfants âgés de moins d'un an.

Chez les enfants âgés de 12 à 18 mois, le taux de mortalité reste nul, bien que, comme nous l'avons vu plus haut, ils aient tous constitué leurs lésions à la suite d'un contage familial. Par conséquent, il nous paraît légitime de poser en principe que, dans les conditions de doses, de durée, de rythme que nous nous sommes efforcé de préciser, la mycothérapie s'impose dans les primo-infections évidentes du nourrisson et de l'enfant âgé de moins de 2 ans. Ceci pour deux raisons :

1° Le taux de 70 % de résultats satisfaisants en ce qui concerne l'évolution intrinsèque de la primo-infection;

2° Le taux de mortalité nul, alors que l'on pourrait craindre un taux minimum variable, suivant les conditions de contamination et les auteurs, entre :

60 % et 26 % au-dessous de 6 mois;
40 % et 5,45 % au-dessous de 12 mois;
6,45 % au-dessous de 18 mois.

Et nous nous permettons d'insister encore une fois sur le fait que les taux de 26 %, 5,45 % et 6,45 % s'adressent uniquement aux cas séparés, avant toute lésion, de la source de contamination. Or, nous avons vu que ce n'était pas le cas des enfants observés.

Quelle interprétation, quelle explication donner de ces résultats ? Tout en restant dans le domaine des hypothèses, nous supposons que l'on peut invoquer ici quatre ordres de faits :

1° D'après les travaux de Levaditi, en France; de G. Youmans, Williston, A. Youmans et Osborne, aux Etats-Unis (128), il apparaît que « la streptomycine détermine donc l'arrêt du processus infectieux au stade même où se trouve celui-ci lorsque la cure est appliquée ». Ceci peut expliquer, dans une certaine mesure, que chez des nourrissons soumis au contage depuis peu ou très

peu de temps, du fait de leur âge ou de l'isolement précoce, la tuberculose soit stoppée par la streptomycine à un stade où le bacille n'a pas eu le temps ni d'acquérir une résistance quelconque, ni de s'enfermer en quelque repaire ganglionnaire inaccessible à l'antibiotique. Bariéty et Lesobre (7) estiment que l'action de l'antibiotique est d'autant plus sensible que le malade est plus jeune, la lésion plus récente, l'intervention thérapeutique plus précoce;

2° D'un autre côté, nous savons que chez le nourrisson et le jeune enfant, l'évolution de la primo-infection tend vers l'extension rapide, la dissémination hématogène et les ensemencements granuliques imperceptibles cliniquement (Armand-Delille [5]). Or, il a été suffisamment démontré (25, 26), sans qu'il soit nécessaire d'y revenir, que ces formes de bacillose sont éminemment justiciables de la streptomycinothérapie. C'est une raison de plus pour tenter d'expliquer les résultats que nous présentons;

3° Nous avons vu plus haut quel rôle jouait l'organisme au point de vue des résultats de la mycothérapie et combien ses possibilités de défense intervenaient. Nous avons cité les expériences de Levaditi et Vaisman, qui montraient qu'en dernière analyse, les processus de guérison aboutissaient à la phagocytose et à la dégénérescence intra-cytoplasmique des bacilles. Où trouver alors une prolifération cellulaire aussi abondante et exhubérante, pour s'opposer au bacille paralysé et le détruire, que chez le jeune enfant ? Quelque part dans son *Traité*, Lowys cite et commente dans ce sens l'aphorisme d'après lequel « l'enfant grandit autour de sa lésion »; c'est bien à des faits de ce genre que nous pouvons, semble-t-il, rapporter en partie au moins, les heureux résultats du traitement;

4° Enfin, on ne peut se défendre de songer : ces résultats n'auraient-ils pas été identiques sans le secours de la streptomycine ? Autrement dit, l'évolution spontanée, accompagnée d'une cure vitamino-calcique, n'eût-elle pas provoqué semblables améliorations ? Sans faire de nouveau appel aux statistiques invoquées plus haut, nous nous bornerons à signaler cette opi-

nion démontrée avec toute la rigueur désirable dans la thèse d'Hartmann (66), à savoir que, chez le nourrisson, « la méningite tuberculeuse domine le pronostic et, qu'on la traite ou non, tôt ou tard, elle est presque toujours mortelle chez le nourrisson ». Or, parmi les 10 cas qui nous occupent, nous n'avons eu à déplorer aucune complication de ce genre, bien que les éléments du pronostic eussent légitimement pu nous le faire craindre. Et l'on peut raisonnablement se demander s'il en eût été de même sans le secours de la streptomycine.

Les résultats négatifs.

Nous avons essayé de montrer dans les paragraphes précédents quels avantages pouvaient retirer de la mycothérapie des enfants âgés de moins de 2 ans. Nous avons même défini en grande partie ces avantages par opposition aux résultats obtenus chez les enfants âgés de 2 à 14 ans. Est-ce dire que l'on doive négliger la streptomycine à cet âge, surtout lorsque la primo-infection revêt une forme suffisamment évidente pour imposer le diagnostic autrement que par un simple virage de cuti-réaction ? Naturellement — et les statistiques que nous avons établies plus haut le montrent bien — il ne semble pas que la primo-infection, au moins dans son évolution intrinsèque, bénéfice en quelque manière que ce soit de ce traitement. Ceci, d'ailleurs, nous surprend peu. Nous avons vu combien il était difficile d'atteindre et de détruire le bacille dans les ganglions. Or, Dufourt et Brun (47) ont montré, par la méthode des inoculations au cobaye, que chez l'enfant et l'adulte décédés au début de la primo-infection, on pouvait localiser le bacille dans les ganglions trachéo-bronchiques, intra-pulmonaires, situés du côté opposé au chancre, cervicaux inférieurs et, plus rarement, sus et sous-diaphragmatiques. A cette période, concluent-ils, en dehors des dissémination sanguines, il n'y a pas d'infection diffuse du parenchyme pulmonaire.

C'est pourquoi nous pensons qu'à la différence de la primo-

infection du nourrisson ou du tout jeune enfant, laquelle a pour caractère principal d'être rapidement extensive et, par conséquent, obéit à la mycothérapie, celle de l'enfant plus âgé et du jeune adolescent, beaucoup plus localisée et ganglionnaire, réagit mal au traitement.

Cependant, Dufourt et Brun précisent qu'il n'y a pas, à cette époque, d'infection diffuse, en dehors des disséminations bacillaires. Et c'est ce dernier terme qui nous préoccupe. Que la streptomycine donne peu de résultats éclatants sur l'évolution de la primo-infection des enfants âgés de 2 à 14 ans, nous l'admettons. Mais nous savons qu'à cette période de l'infection tuberculeuse, la terrible menace c'est la dissémination avec localisations micro-nodulaires électives soit sur les méninges molles, soit dans le parenchyme pulmonaire, avec toutes les conséquences que l'on sait... Ainsi, quand nous constatons que sur 10 cas traités, âgés de 0 à 2 ans, nous n'avons observé aucune méningite, aucune granulie et, parmi 11 cas, âgés de 2 à 14 ans, une seule méningite est apparue (cas n° XIII), et encore est-elle très discutable du point de vue qui nous occupe. Comme nous l'avons déjà dit, le fait qu'elle soit survenue 4 jours après l'entrée dans le Service et 3 jours au maximum après le début du traitement, nous incite à penser qu'elle était déjà constituée à l'arrivée, sans être encore cliniquement évidente. D'ailleurs, si l'on admet que cette méningite est survenue malgré le traitement, ou même sous son influence, pourquoi ne pas admettre, par voie de réciprocité, que les chutes de température ou les nettoyages radiologiques apparus dans des délais semblables ne soient pas dus, eux aussi, à l'action de l'antibiotique. Qui plus est, cette méningite clinique a guéri après 27 jours de streptomycine par voie rachidienne et 149 jours par voie générale. On peut se demander si, quelques jours plus tard, lorsque le bacille aurait eu le temps de s'enfermer dans quelque follicule, les résultats eussent été identiques ? Nous renvoyons, à ce propos, aux travaux d'Armand-Delille, sur *Les processus anatomo-pathologiques de la méningite tuberculeuse et les indications du traitement précoce par la streptomycine* (4).

Nous croyons donc qu'il est peut-être possible de poser une indication au traitement en tenant compte du fait que la streptomycine semble avoir, dans la primo-infection infantile sérieuse au-dessus et au-dessous de 2 ans, un effet protecteur et préventif vis-à-vis des complications hématogène les plus graves, telles que méningite ou granulie.

Quelle est l'opinion des auteurs sur ce point ? Elle est très controversée, car il est bien évident que l'on ne peut donner, pour le moment au moins, de certitudes absolues. Mais il semble tout de même qu'il existe des éléments susceptibles de fixer les idées.

Hartmann (66), nous l'avons déjà dit, non seulement voit dans le traitement le meilleur moyen de prévenir la méningite du nourrisson, mais encore démontre que celle-ci est plus facile à prévenir qu'à guérir et qu'il ne faut pas compter sur l'apparition de signes précoces pour pouvoir la traiter ensuite de façon efficace. Sacrez et ses collaborateurs (139) jugent que l'action préventive des complications évolutives est encore incertaine.

Pour Le Blaye (76), le fait est certain, et le traitement antibiotique de la primo-infection est le meilleur moyen d'éviter les catastrophes ultérieures.

Amsler, dans le cas « de primo-infections moyennes, modérées », chez des enfants déjà âgés, préfère réserver la streptomycine pour le moment où les complications apparaîtront (2). Il n'est que de consulter les statistiques portant sur les résultats du traitement des méningites constituées pour se demander s'il n'y a pas quelque risque sérieux à courir en laissant l'incendie éclater librement pour mieux l'éteindre ensuite...

M. le Professeur Fontan est formel, et il conclut à l'efficacité préventive du traitement (55).

Tissot et Mure (148) déclarent, d'un côté :« Il serait donc excessif de penser qu'une streptomycinothérapie systématique puisse supprimer le risque ultérieur de méningite ou de toute autre manifestation itérative », et, d'un autre côté : « Ce n'est pas lorsque le glas des signes méningés éventuels aura sonné

qu'il faudra se réjouir d'avoir réservé l'arme secrète : il sera bien tard pour agir à coup sûr. »

Dufourt adopte l'attitude de Morin de Leysin qui « pense qu'il serait erroné de traiter une primo-infection banale par la streptomycine dans le but d'éviter ultérieurement une méningite. D'abord, le nombre des méningites, par rapport au nombre des primo-infections, est infime, et l'on risquerait simplement, si par malheur une méningite éclatait quelques mois après la primo-infection, de ne plus pouvoir agir utilement avec la streptomycine, la streptomycino-résistance étant apparue » (48).

Enfin, Mouriquand et ses collaborateurs soutiennent que « la thérapeutique permet à l'enfant de franchir une période difficile, mais il est plus difficile d'affirmer qu'elle le mette à l'abri d'une généralisation ultérieure et en particulier de la méningite tuberculeuse » (122).

Les avis sont donc très partagés. Cependant, il nous semble qu'à la lumière des observations d'une part, de considérations purement spéculatives il est vrai, d'autre part, on puisse penser à un effet protecteur de l'antibiotique. Avec Armand-Delille (5), il faut distinguer dans la tuberculose trois étapes :

— Une première étape d'inoculation avec adénopathie et apparition de l'allergie;

— Une seconde étape, avec propagation lymphatique, bacillémie et généralisation granulique ou dissémination discrète accompagnée ou non de réactions allergiques;

— Une troisième étape : les tuberculoses locales, et « comme conclusion pratique, il faut considérer que c'est au début de la seconde étape et dès qu'elle s'annonce, qu'on doit employer les antibiotiques ».

Il y a donc, dans le traitement que l'on voudrait protecteur de la méningite, nécessité de précocité suffisante pour atteindre le bacille au moment où il se trouve dans la circulation sans avoir pu encore s'introduire en un lieu organique quelconque où l'activité de l'antibiotique le localisera, mais où il retrouvera sa viru-

lence dès disparition de l'antibiotique dans la circulation. C'est d'ailleurs ce que pense Fouquet (148).

Récemment, Armand-Delille a basé cette notion de précocité sur des faits anatomiques (4). Au point de vue anatomo-pathologique, il faut distinguer dans la méningite tuberculeuse d'abord un ensemencement granulique des petites ramifications des artères pie-mériennes, et la méningite n'apparaît que lorsque les bacilles, après avoir pénétré les espaces périvasculaires sous-arachnoïdiens, y ont provoqué une réaction d'infiltration leucocytaire et la formation de follicules typiques. L'auteur en déduit que la mycothérapie doit entrer en jeu au moment de l'ensemencement granulique et même avant, si possible. Plus récemment encore, traitant de *La complexité pathogène du bacille tuberculeux en fonction de sa constitution biochimique,* il tient pour très sensibles à la streptomycine « les formes jeunes du bacille, encore peu infiltrées de substances lipido-cireuses acido-résistantes » et qui se trouvent dans la circulation ou les formations pré-folliculaires (4bis).

Ce sont peut-être de tels faits qui permettent d'expliquer l'apparition de méningites après traitement de plus ou moins longue durée. Sur la réalité de ces états bacillémiques précoces qui accompagnent la primo-infection, nous ne donnerons pour preuves que les faits suivants :

Foissin (52) a découvert 4 fois des tubercules choroïdiens au cours de 30 primo-infections examinées de manière systématique et 8 fois des tubercules typiques cicatrisés chez des sujets apparemment indemnes de tuberculose.

Lavat (52), sur 222 primo-infections, a rencontré 8 fois des tubercules choroïdiens et 8 fois de l'hyperhémie ou de l'œdème des papilles.

Viallefont (150), sur 46 enfants primo-infectés, a découvert des granulations choroïdiennes dans 6 % des cas et chez 4 malades des altérations de la papille.

Nous rapprocherons de ces cas les modifications papillaires constatées chez un de nos malades (n° XI).

Dans un autre ordre d'idées, Debré, Brissaud, Mozziconacci

et Renaux (35) ont montré que, dans 23 cas, au moment de l'invasion tuberculeuse ou de la dissémination micronodulaire et à l'occasion de ponctions lombaires systématiques, il existait une réaction méningée caractérisée, soit par une réaction cyto-albumineuse, soit par la présence de bacilles de Koch.

Enfin, Siguier, Welti, Nodey et Herman (145) ont fait, devant la Société médicale des Hôpitaux de Paris, le 12 mai 1950, une communication dont le titre seul confirme les résultats précédents: *Réactions méningées latentes découvertes par la ponction lombaire systématique au cours de la primo-infection tuberculeuse récente.*

Signalons encore que, du point de vue expérimental pur, Levaditi et Vaisman ont pu démontrer que « la streptomycine exerce chez la souris une action préventive et curative sur les accidents pulmonaires consécutifs à l'inoculation transcrânienne de bacilles tuberculeux » (128).

Il semble donc que, dans le cas de primo-infections sérieuses et dans des conditions de précocité telles que nous avons essayé de les définir plus haut, on puisse espérer prévenir les complications majeures.

Cependant, on peut opposer logiquement à cette hypothèse deux objections primordiales. Tout d'abord, en admettant que la streptomycine empêche la méningite au début de l'infection tuberculeuse, il n'est pas exclu que la méningite n'éclate pas après un intervalle plus ou moins long, suivant la fin du traitement. Et alors nous aurons évité une méningite précoce, mais nous pourrons nous trouver en face d'une méningite tardive provoquée par un germe habitué aux effets de la streptomycine, puisque nous avons vu qu'on ne peut encore espérer une stérilisation radicale.

Ce que nous savons du moment d'apparition de la méningite dans le cycle de la tuberculose nous conduit à penser qu'une fois le premier trimestre passé, nous n'avons plus à craindre, dans la majorité des cas, cette redoutable complication. C'est pour cette raison que nous avons tenu à réserver pour nos observations un délai minimum de 4 mois après l'entrée dans le Service. Et nous ferons remarquer que dans un certain nombre de cas,

l'entrée dans le Service a suivi à des intervalles variables le début exact de la maladie.

Nous savons que la méningite peut terminer l'évolution d'une phtisie, et nous savons aussi qu'on a pu citer des cas tel celui présenté par Caussade, d'un enfant atteint par la tuberculose à l'âge de 13 ans et qui meurt, à 71 ans, d'une méningite bacillaire (86). Mais outre que l'on pourrait poser ici la question des réinfections exogènes, nous savons aussi que toute règle, si générale fût-elle, a toujours des exceptions qui la confirment. D'ailleurs, on peut toujours se demander si avec une cure de streptomycine il en eût été de même.

Que la période des trois premiers mois soit fondamentale, nous n'en donnerons pour preuves que les différents travaux suivants que nous énumérons dans l'ordre chronologique :

Wallgren et Nilson (153) soutiennent que pour être efficaces, les mesures de prévention doivent être prises « durant les 3 ou 4 premiers mois qui suivent la manifestation de la tuberculose ».

Mouriquand (118) ne redoute plus la méningite après un délai de 6 ou 8 mois suivant la contamination.

Dufourt et Brun (40) citent Orocz : « De 1 à 4 mois après le début de l'allergie, la fréquence de la méningite est telle qu'il convient d'en former un groupe à part, en rapport avec les lésions primaires », et ils posent en principe qu'un enfant qui a présenté une pleurésie a évité la méningite.

C'est sur une notion du même ordre que Mouriquand attire l'attention quand il dit « que la méningite tuberculeuse est infiniment plus fréquente chez l'enfant apparemment sain que chez celui soigné pour une manifestation tuberculeuse quelconque : scissurite, adénopathie médiastine, foyer pulmonaire » (119).

Nobécourt et Briskas abondent dans le même sens que les auteurs précédents et ajoutent, ce qui nous paraît capital pour expliquer certains échecs : « Parfois, la méningite tuberculeuse survient chez des enfants dont la première infection paraissait guérie, du fait soit d'une réactivation, soit d'une nouvelle infection » (123).

Lowys (96) adopte « la règle des 3 de Wallgren »:

3 premières années;
3 premiers mois qui suivent le dépistage;
3 premiers mois de l'année.

Dernièrement, M. le Professeur agrégé Verger, MM. Bach et Marchand (149) ont noté que : « Après une primo-infection clinique, bruyante ou plus discrète, le risque de méningite apparaît dès le premier mois qui suit son début, est à son maximum au deuxième, peut être considéré comme très réduit après le troisième, plus réduit encore et presque négligeable après le quatrième mois », et ils ont fait une réserve en ce qui concerne les cas de tuberculoses externes se développant loin de la primo-infection.

M. le Professeur Fontan, M. Verger et M^lle^ Aussaresses (54) ont montré, dans le même ordre d'idées, que la granulie survenait dans des délais identiques, réserve faite des tuberculoses externes.

Les observations, publiées dans la littérature, de méningites apparaissant sous traitement et malgré lui, constituent un second ordre de faits susceptible de s'opposer à ce que nous avons cru bon d'avancer plus haut en matière de streptomycinothérapie antituberculeuse. Examinons donc ces cas, au moins ceux dont nous possédons une observation assez précise et détaillée, suivant l'ordre chronologique des publications :

Pierret (R.), Pierret (J.) et Caffier (126) ont publié l'observation d'une primo-infection grave avec cachexie progressive et tuberculome cérébelleux probable, malgré la streptomycine.

Nous remarquerons seulement que dans ce cas les signes de primo-infection étaient évidents le 13 mars 1947 et que la mycothérapie a débuté à la date du 1^er^ août après apparition de volumineuses adénopathies cervicales à gauche.

Christiaëns et Bonte ont publié un cas de : « Tuberculose aiguë chez un enfant de 11 ans. Nettoyage radiologique sous l'influence de la streptomycine qui n'empêche pas une méningite mortelle » (24). Ici, une réserve sérieuse est à faire, que les auteurs ont faite eux-mêmes, sur le fait que le traitement d'un premier

épisode granulique a été interrompu d'une manière prématurée, et que si la reprise granulique a obéi au second traitement, il n'en a pas été de même de la méningite.

Dufourt et Despeignes signalent « un échec total chez un nourrisson qui, quelques mois avant sa méningite, avait été soumis à l'antibiotique pour une quelconque primo-infection » (46). Mais quel a été le traitement de cette primo-infection, les doses, la durée et le rythme surtout ? De plus, entre la primo-infection traitée et la méningite, il y a eu « quelques mois ». Ne pourrait-on alors envisager ici, selon Nobécourt et Briskas, soit la possibilité d'une réactivation de quelques rares germes streptomycino-résistants par une surinfection exogène, soit la surinfection exogène seule.

Giraud et ses collaborateurs (65) ont observé 2 méningites intercurrentes sur 19 cas. Mais nous ne savons rien du rythme des injections, ni du moment où ont éclaté les premiers signes. D'ailleurs, ces deux méningites ont évolué favorablement, ce qui peut, malgré tout, être porté à l'actif de la streptomycine.

Fouquet, M^lle^ Heimann, Teyssier, Meyer et Giraud ont rapporté le cas d'un enfant de 4 ans qui a présenté une méningite 4 jours après l'interruption d'un traitement qui avait duré 3 mois. Ce traitement avait été institué pour syndrome ganglionnaire. Par conséquent, il ne s'agissait pas d'un processus particulièrement précoce. D'un autre côté, nous ignorons quelles furent les modalités du traitement. En définitive, cette méningite, traitée par voie rachidienne, a guéri. En eût-il été de même si ce traitement n'eût pas été précédé d'un traitement par voie générale ?

Nous rappellerons pour mémoire les échecs publiés par les auteurs espagnols et nous renverrons au chapitre VI pour plus de détails (paragraphe : « Le rythme des injections »).

Enfin, nous-même avons eu connaissance du cas d'une enfant porteuse d'une caverne primaire évidente et qui présenta par la suite une méningite tuberculeuse. Mais outre le fait qu'il s'agissait là d'un épisode beaucoup plus sérieux que les primo-infections qui font l'objet de ce travail, que si le bacille avait eu le

temps de creuser une caverne, il avait aussi bien eu le temps d'ensemencer les méninges molles et d'y provoquer la formation de follicules difficilement accessibles à l'antibiotique. De plus, le traitement entrepris après constatation de la caverne fut, par suite d'une erreur regrettable, interrompu à un moment où il aurait dû être énergiquement renforcé...

CONCLUSIONS

Vingt et un cas de primo-infections tuberculeuses, chez des enfants âgés de 3 mois à 14 ans, ont été traités par la streptomycine, avec des doses allant de 0 gr. 50 par jour pour les plus jeunes à 2 grammes pour les plus âgés, et suivant un rythme quotidien de 6 à 5 injections. Ceci durant des périodes allant de 41 à 157 jours. Toutes ces primo-infections, nous avons suffisamment insisté sur ce point, avaient un coefficient de gravité pronostique très élevé.

Malgré cela, après des délais d'observation variant depuis un minimum de 4 mois et 8 jours jusqu'à un maximum de 19 mois 1/2, tous les enfants traités par la streptomycine étaient vivants. Ils avaient donc passé le cap des 4 premiers mois de la primo-infection, période durant laquelle méningite et disséminations granuliques se produisent avec le maximum de fréquence. De plus, l'étude statistique des résultats obtenus sur l'évolution de la primo-infection elle-même a montré que l'on pouvait retirer de sérieux bénéfices du traitement chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Par conséquent, en tenant compte de ces résultats, il nous semble possible d'admettre que :

I. — Dans tous les cas de tuberculoses complètement latentes, décelées uniquement par un virage de cuti-réaction à l'occasion d'examens systématiques, on se bornera à une surveillance attentive du sujet, quitte à mettre en train un traitement mycothérapique à la première menace d'évolutivité.

II. — Au-dessous de 2 ans, d'après les résultats favorables obtenus dans 10 cas, on traitera systématiquement toutes les formes de primo-infection se traduisant cliniquement ou radiologiquement.

III. — Au-dessus de 2 ans, partant du fait que sur 21 cas de primo-infection infantile traités par la streptomycine, la méningite a été évitée régulièrement, sauf dans un cas où elle existait sans doute avant le traitement qui l'a d'ailleurs guérie, on devrait traiter de la même manière qu'au-dessous de 2 ans.

Mais étant donné les nouvelles possibilités de traitement offertes à cet âge par des substances telles que l'acide para-amino-salicylique (36), on limitera à ces médications le traitement des formes avec simple fébricule accompagnée de chute de l'état général et d'une expression radiologique à type de complexe primaire à minima.

La streptomycine trouvera ses indications dans les formes précédentes qui s'accompagneront au point de vue radiologique, d'images parenchymateuses étendues du type congestif. De même pour les formes se présentant sous la forme d'embarras gastrique qui dure, les typho-bacilloses, érythèmes noueux et kérato-conjonctivites.

IV. — Il n'est pas interdit de penser que dans toutes les formes joignant aux caractères précédents un élément supplémentaire de gravité tant au point de vue clinique, radiologique, que facteurs associés ou secondaires, on ajoute à la streptomycine un autre de ces agents thérapeutiques spécifiques, tels que sulfones, P.A.S., thiosémicarbazone, lupulon ou nocardine (128).

Autrement dit, nous réserverons la streptomycine aux primo-infections sévères ou graves, tant par l'âge de l'enfant que par les éléments du pronostic qui nous permettent de craindre une évolution dangereuse.

Comme chaque thérapeutique, la streptomycine a ses avantages et ses inconvénients; mais, compte tenu des règles de trai-

tement que nous pensons avoir dégagées et sans préjuger de ce que l'on pourra obtenir avec de nouveaux antibiotiques, tels que néomycine ou viomycine, la streptomycine reste, pour le moment, le seul médicament spécifique efficace que l'on puisse opposer au bacille de Koch, tant que les progrès de l'hygiène ou de la vaccination préventive n'auront pas donné leur plein effet.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

VU :
Bon à imprimer,
Le Président :
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 18 Juillet 1950,
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
R. POPLAWSKI.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABAZA. — « Les antibiotiques (en particulier la streptomycine) dans le traitement de la tuberculose », *Semaine des Hôpitaux,* n° 46, 14 décembre 1947, p. 2829 à 2837.
2. AMSLER. — « Grandeur et servitude de la streptomycine », *Concours Médical,* n° 47, 1949, p. 2659.
3. ARMAND-DELILLE. — « Aphorismes », *Pédiatrie,* mars 1937, p. 62.
4. — « Les processus anatomo-pathologiques de la méningite tuberculeuse et les indications du traitement précoce par la streptomycine », Académie Nationale de Médecine, 27 janvier 1948; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 7 février 1948.

4bis. — « La complexité pathogène du bacille tuberculeux en fonction de sa constitution biochimique », *Presse Médicale* du 13 mai 1950.

5. — « Les étapes de l'infection tuberculeuse », *Presse Médicale* du 21 janvier 1950.

5bis. ARMAND-DELILLE et LESTOCQUOY. — « La tuberculose infantile considérée au point de vue prophylactique et thérapeutique », rapport au IVe Congrès International de Pédiatrie, Rome 1937; analysé dans *Pédiatrie* de décembre 1937.

6. BARIÉTY, VITTOZ, FLURIN. — « Streptomycino-résistance dissociée », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 octobre 1949; compte rendu par P.-L. MARIE, dans la *Presse Médicale* du 12 novembre 1949.
7. BARIÉTY et LESOBRE. — « Les limites de la streptomycine », Société Française de la Tuberculose, 12 novembre 1949; analysé par EVEN, dans la *Presse Médicale* du 3 décembre 1949.

8. BARSKI. — « Action de la streptomycine sur l'infection tuberculeuse en cultures de tissus », Société de Microbiologie, 7 novembre 1947; *Presse Médicale* du 21 février 1948.
9. BERNARD (Et.), BOUVRAIN, LOTTE (M^lle^) et RENAULT. — « Guérison anatomique d'une méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 février 1950; compte rendu par PESTEL, dans la *Presse Médicale* du 25 février 1950.
10. BERNARD (Et.), PALEY, ARNAUD. — « Sur l'action toxique cochléo-vestibulaire de la dihydrostreptomycine », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 21 avril 1950; compte rendu par PESTEL, dans la *Presse Médicale* du 29 avril 1950.
11. BERNOU, CANETTI. — « Caséum et phtisie (données biologiques, cliniques et thérapeutiques) », *Revue de la Tuberculose,* 5^e^ série, t. II, n^os^ 9-10, 1948, pp. 613-645.
12. BLACKLOCK. — « La tuberculose chez le nourrisson et chez l'enfant », *British Medical Journal,* 15 août 1936, p. 326.
13. BRILLE. — « Etat actuel du traitement de la tuberculose par la streptomycine aux Etats-Unis », *Presse Médicale,* n° 61, 16 octobre 1948.
14. BROCARD. — « Les primo-infections phtisiogènes », *Semaine des Hôpitaux,* n° 44, 1949, p. 1885.
15. BRUN et DUMAREST. — « Les cavernes primaires du poumon et les images bulleuses chez l'enfant et chez l'adolescent », rapport à la IV^e^ Journée de Pneumo-Phtisiologie Infantile, le 1^er^ octobre 1949; compte rendu par CLÉMENT, dans la *Presse Médicale* du 14 janvier 1950.
16. BRUNEL. — « Le traitement streptomycinique de la tuberculose primo-secondaire de l'enfant et plus particulièrement du nourrisson », Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, 10 juin 1949; analysé par PUECH, dans la *Presse Médicale* du 1^er^ octobre 1949.
17. CATHALA et BASTIN. — « Premiers essais de traitement par la streptomycine en médecine infantile », *Presse Médicale* du 21 février 1948.
18. CATHALA, BASTIN, HARTMANN. — « Tuberculose du premier âge et streptomycine. De l'extension à donner aux indications actuelles de cette thérapeutique », *Bulletin de l'Académie*

Nationale de Médecine, t. CXXXIII, nos 5-6, séance du 8 février 1949, p. 133 à 136.

19. CATHALA, AUZÉPY, BASTIN, HARTMANN. — « Le traitement de la tuberculose des enfants du premier âge par la streptomycine », *Presse Médicale,* n° 26, 20 avril 1949, pp. 353-355.

20. CAUSSADE. — « Rôle du praticien dans la streptomycothérapie des tuberculoses infantiles », *Revue Médicale de Nancy,* 1, 15 février 1949, p. 43 à 56.

21. CHADOURNE. — « La streptomycine dans le traitement de la tuberculose », *Revue de la Tuberculose,* nos 1-2, 1947.

22. CHAPTAL, BRUNE, PIÉTRI (Mlle), LÉVY et JEAN. — « Résultats de 18 mois de streptomycinothérapie de la tuberculose primo-secondaire du nourrisson », Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, 10 juin 1949; compte rendu par PUECH, dans la *Presse Médicale* du 1er octobre 1949.

23. CHAPTAL, BRUNEL, JEAN. — « Le traitement streptomycinique des primo-infections graves de la première enfance », *Pédiatrie,* 1949, n° 7, p. 671.

24. CHRISTIAENS et BONTE. — « Tuberculose aiguë chez un enfant de 11 ans. Nettoyage radiologique sous l'influence de la streptomycine qui n'empêche pas une méningite tuberculeuse mortelle », Société de Médecine du Nord, 19 décembre 1947; *Echo Médical du Nord,* n° 1, janvier 1948, pp. 25-27.

25. COURMONT. — « Action, chez le tuberculeux, des substances antibiotiques pour le bacille de Koch », *Revue de la Tuberculose,* n° 10, pp. 168-171, 1946.

26. — « Emploi des substances antibiotiques dans le traitement de la tuberculose », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine,* t. CXXXI, pp. 108-111, 4 février 1947.

27. — « La streptomycino-résistance du bacille de Koch », Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 7 février 1949; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 11 juin 1949.

28. COURMONT, GALY, DÉRIES (Mlle). — « Coexistence dans un même crachat de bacilles de Koch sensibles et résistants à la streptomycine », Société de Biologie, 14 janvier 1950; compte rendu par ESCALIER, dans la *Presse Médicale* du 28 janvier 1950.

29. *Concours Médical,* n° 22 : « Sur l'opportunité du traitement de la primo-infection tuberculeuse du nourrisson par la streptomycine », 28 mai 1949, p. 1262.

30. COUVÉ. — « Caractères de la primo-invasion tuberculeuse chez des enfants de 2 à 6 ans du département de la Seine, en 1946, et cure préventoriale », *Revue de la Tuberculose,* n° 11, p. 568 à 574, 1947.

30bis. — « Les difficultés diagnostiques au cours de la tuberculose primo-secondaire », IVe Journée de Pneumo-Phtisiologie Infantile, Lyon, 1er octobre 1949; compte rendu par CLÉMENT, dans la *Presse Médicale* du 14 janvier 1950.

31. DEBRÉ, LELONG, MIGNON. — « Les aspects radiologiques de la lésion initiale de la tuberculose pulmonaire », *Presse Médicale* du 21 décembre 1935, p. 2065.

32. DEBRÉ et LELONG. — « Le traitement de la tuberculose *primaire* de l'enfant. Son rôle dans la prévention des étapes ultérieures de la maladie », *Pédiatrie,* mars 1937, p. 52.

33. — « Conséquences pratiques des notions acquises sur le début de la tuberculose chez l'enfant. Son dépistage et son traitement », *Presse Médicale* du 27 novembre 1937, n° 95, p. 1691.

34. DEBRÉ, BRISSAUD, NOUFFLARD. — « Quelques documents sur le traitement de la tuberculose subaiguë de l'enfant », *Echo Médical du Nord,* avril 1949.

35. DEBRÉ, BRISSAUD, MOZZICCONACCI et RENAUX. — « Réactions méningées discrètes, ou formes initiales de méningite tuberculeuse », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 juin 1949; compte rendu par P.-L. MARIE, dans la *Presse Médicale* du 2 juillet 1949.

36. DEBRÉ, MOZZICCONACCI, BRISSAUD, KAPLAN, BOUVEAU (Mlle). — « Premiers résultats du traitement par l'acide para-amino-salicylique de quelques cas de tuberculose pulmonaire infantile (note préliminaire) », *Pédiatrie,* n° 1, 1950.

36bis. DEBRÉ. — *Communication à la Société de Pédiatrie,* 21 février 1948.

37. DE GENNES et MINNE. — « La streptomycine », *Presse Médicale,* n° 55, 22 mars 1947, p. 202 à 204.

38. DE LAVERGNE. — « Le Centre de Streptomycine de Nancy », *Presse Médicale* du 21 février 1948.

38bis. De Léobardy (J.) et (H.). — « Tuberculose sans allergie », *Journal de Médecine de Lyon,* t. XXX, n° 719, 20 décembre 1949, pp. 969-974; analysé par Clément, dans la *Presse Médicale* du 3 mai 1950, p. 515.

39. Donovick et Rake. — « Influence of certain substances on activity of streptomycin », *Proceedings of Society for experimental biology and medicine,* n° 61, mars 1946, p. 224 à 227.

40. Dufourt et Brun. — « La place des méningites et des pleurésies dans le cycle de l'évolution tuberculeuse », *Pédiatrie,* janvier 1937, p. 6.

41. Dufourt. — *Traité de phtisiologie clinique,* IIe partie, ch. IV, p. 174.

42. — *Id.,* IIe partie, ch. IV, p. 179 à 182.

43. — *Id.,* IIe partie, ch. V, p. 187.

44. — *Id.,* IIe partie, ch. VII, p. 225

45. — *Id.,* IIe partie, ch. VIII, pp. 227-232-233.

46. Dufourt et Despeignes. — « Un an de streptomycinothérapie à la Clinique de la Tuberculose de Lyon. Résultats et réflexions », *Journal de Médecine de Lyon,* n° 695, 20 décembre 1948, p. 872.

47. Dufourt et Brun. — « Recherches bactériologiques sur l'extension ganglio-pulmonaire de l'infection tuberculeuse pendant la période primaire », Société d'Etudes Scientifiques sur la Tuberculose, 8 décembre 1945; compte rendu par Courcoux, dans la *Presse Médicale* du 19 janvier 1946.

48. Dufourt. — « Primo-infection tuberculeuse et streptomycine », *Journal de Médecine de Lyon,* n° 719, 1949, p. 843.

49. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale,* p. 4118, n° 2 : « Traitement de la tuberculose pulmonaire aiguë de l'enfant par la streptomycine. »

50. Enery. — « Tuberculosis in infants and children treated with streptomycin », *The Medical Clinics of North America,* Chicago number, année 1950.

51. Feldmann et Helmholtz. — « La virulence dans le complexe primaire de la tuberculose de l'enfance », *American Journal of diseases of children,* octobre 1945, p. 201 à 206.

52. Foissin (présenté par Monbrun). — « Tubercules choroïdiens au cours des primo-infections et des manifestations tuber-

culeuses localisées en dehors des miliaires et des méningites », Société d'Ophtalmologie de Paris, séance du 18 juin 1949; analysé par VOISIN, dans la *Presse Médicale* du 6 août 1949.

53. FONTAN. — « Traitement de la tuberculose pulmonaire aiguë de l'enfant, par la streptomycine », *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* n° 3, mars 1948, p. 111 à 113.
54. FONTAN, VERGER, AUSSARESSES (M^lle^). — « Le traitement de la granulie chez l'enfant par la streptomycine », *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* n° .
55. FONTAN. — « Primo-infections tuberculeuses de l'enfant et streptomycine », Journée Bordelaise de la Streptomycine, 5 novembre 1949; *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* février 1950.
55^bis^. FONTAN, VERGER, BENTÉGEAT et MASSY (M^lle^). — « Modifications sanguines au cours du traitement de la tuberculose par la streptomycine spécialement chez l'enfant », *Journal de Médecine de Bordeaux,* 5 mai 1950.
56. FOUQUET. — « Streptomycine et tuberculose », *Presse Médicale* du 21 février 1948.
57. FOUQUET, HEIMANN, TEYSSIER, MEYER. — « Indications de la streptomycine dans les différentes formes de la tuberculose pulmonaire de l'enfant », *Semaine des Hôpitaux,* n° 89, 30 novembre 1948, p. 2916 à 2918; *Echo Médical du Nord,* n° 4, avril 1949, pp. 138-146.
58. FOUQUET, HEIMANN (M^lle^ V.), TEYSSIER, MEYER, GIRAUD. — « Réflexions sur les méningites survenant au cours des miliaires et des primo-infections traitées par la streptomycine », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 25 novembre 1949; analysé par MARIE, dans la *Presse Médicale* du 10 décembre 1949.
59. GEIGER, GREEN, WAKSMAN. — « The inactivation of streptomycin and its practical applications », *Proceedings of Society for experimental biology and medicine,* n° 61, février 1946, p. 187 à 192.
60. GERNEZ-RIEUX, BRETON, DELWAULLE. — « Streptomycine dans le traitement de la tuberculose », Société de Médecine du Nord; *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 18 février 1948.
61. GERNEZ-RIEUX et BRETON. — « Insuccès de la streptomycino-

thérapie dans un cas de primo-infection tuberculeuse sévère chez un enfant de 2 mois 1/2 », Société de Médecine du Nord, 30 mai 1947; *Presse Médicale* du 3 janvier 1948.

62. GERNEZ-RIEUX, BRETON, DELWAULLE, CARTIGNIES et MEREAU. — « Streptomycine et tuberculose pulmonaire », *Echo Médical du Nord,* janvier 1948.
63. GERNEZ-RIEUX, BRETON, SEVIN et CHENET. — « Recherche de la streptomycino-résistance du bacille tuberculeux chez 120 sujets atteints de tuberculose pulmonaire et traités par la streptomycine », Société Française de la Tuberculose, 14 mai 1949; analysé par EVEN, dans la *Presse Médicale* du 25 juin 1949.
64. GERNEZ-RIEUX, BRETON, DELWAULLE. — « Limites et dangers du traitement de la tuberculose pulmonaire par la streptomycine », *Concours Médical,* n° 18, 1949, p. 992 à 996.
65. GIRAUD, BERNARD, ORSINI et ANTONIN. — « La streptomycine dans le traitement de la tuberculose infantile », *Semaine des Hôpitaux,* 6 octobre 1948.

65bis. GIRAUD. — « Sur la valeur pratique des réactions cutanées à la tuberculine », *Presse Médicale* du 13 mai 1950.

66. HARTMANN. — *De l'opportunité du traitement des primo-infections tuberculeuses du nourrisson par la streptomycine.* Thèse du 9 février 1949, Paris.
67. HINSHAW et FELDMAN. — « Stretomycin in treatment of clinical tuberculosis, a preliminary report », *Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic,* vol. XX, 5 septembre 1945, p. 313 à 318.
68. HINSHAW, FELDMAN et PFUETZE. — « Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis », *American Review of Tuberculosis,* n° 54, septembre 1946, p. 191 à 203.
69. — « Treatment of tuberculosis with streptomycin. A summary of observations on one hundred cases », *Journal of the American Medical Association,* n° 132, 30 novembre 1946, p. 778 à 782.
70. HINSHAW. — « Clinical uses of streptomycin in medicine and surgery », *Surgery, Gynecology and Obstetric,* n° 84, avril 1947, p. 579 à 583.
71. JAMMET. — « Foyer initial tuberculeux », *Encyclopédie Médico-Chirurgicale,* p. 26.120, n° 4.

71bis. — *Id.*, p. 26.150, n° 1.

71ter. — *Id.*, p. 26.155, n° 2.

72. IIIe Journée de Pneumo-Phtisiologie Infantile, Lille, 25 septembre 1948 : « Le traitement de la tuberculose pulmonaire infantile par la streptomycine », dans la *Semaine des Hôpitaux*, n° 89, 30 novembre 1948, p. 2916 à 2918.

73. Kaplan. — « Conduite à tenir au moment du virage de la cutiréaction tuberculinique chez l'enfant et l'adolescent », *Semaine des Hôpitaux*, 1947, n° 36, p. 2188 à 2192.

74. Lamy, Jammet (Mlle), Aussanaire, Gueraud, Nézelof. — « Le traitement des tuberculoses initiales graves par la streptomycine. Premières observations », *Annales Françaises de Pédiatrie*, 1948, n° 3, p. 299, et *Semaine des Hôpitaux*, n° 89, 30 novembre 1948, p. 2916 à 2918, et *Echo Médical du Nord*, n° 4, avril 1949.

75. Lasserre. — « La tuberculose aiguë chez les jeunes enfants. Individualité de ses formes graves », *Pédiatrie*, novembre 1936, p. 198.

76. Le Blaye. — « Primo-infection et streptomycine. Perspectives d'avenir », *Bulletin Médical*, n° 15, 1949, p. 381.

77. Le Melletier. — « Le jeune enfant devant l'infection tuberculeuse », *Revue de la Tuberculose*, nos 7-8, 1947.

78. Levaditi. — « La streptomycine », *Presse Médicale*, n° 54, 5 octobre 1946, p. 686 à 658.

79. Levaditi et Vaisman. — « Activité antibiotique de la streptomycine dans la tuberculose expérimentale de la souris », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, t. CXXXI, mars, n° 4, II, 1947, pp. 173-175.

80. — « Activité curative de la streptomycine dans la tuberculose expérimentale de la souris », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, t. CXXXI, n° 1, juillet 1947, p. 457-461.

81. — « Etude expérimentale de l'activité thérapeutique de la streptomycine dans la tuberculose », *Presse Médicale* du 20 septembre 1947.

82. — « Effets curatifs de la streptomycine chez les souris contaminées par le bacille tuberculeux », Académie Nationale de Médecine, 2 décembre 1947; *Presse Médicale* du 13 décembre 1947.

83. — « Avenir des souris tuberculisées, traitées par la streptomycine », Académie Nationale de Médecine, 27 janvier 1948; *Presse Médicale* du 7 février 1948.

84. LEVADITI, VAISMAN et LÉVY. — « Traitement des souris tuberculisées par de fortes doses de streptomycine », Académie des Sciences, 19 mai 1948; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 5 juin 1948.

85. — « Sur l'état réfractaire antituberculeux acquis chez la souris », Académie Nationale de Médecine, 22 mars 1949; *Presse Médicale* du 2 avril 1949.

86. LOWYS. — *Phtisiologie infantile,* I^re^ partie, ch. I^er^, p. 27.

87. — *Id.,* I^re^ partie, ch. I^er^, p. 31.

88. — *Id.,* I^re^ partie, ch. II, p. 76.

89. — *Id.,* II^e^ partie, ch. III, p. 155.

90. — *Id.,* II^e^ partie, ch. III, p. 160.

91. — *Id.,* II^e^ partie, ch. III, p. 166.

92. — *Id.,* II^e^ partie, ch. III, p. 168.

93. — *Id.,* II^e^ partie, ch. III, p. 169.

94. — *Id.,* III^e^ partie, ch. IV, p. 291.

95. — *Id.,* IV^e^ partie, ch. V, p. 399.

96. — *Id.,* IV^e^ partie, ch. VI, p. 436.

97. — *Id.,* VII^e^ partie, ch. IV, p. 675.

98. — *Id.,* VII^e^ partie, ch. IV, p. 676.

99. — « Reviviscence tardive du chancre d'inoculation », Société d'Etudes Scientifiques sur la Tuberculose », 13 novembre 1948; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 8 janvier 1949.

100. — « Ce qu'il convient de savoir sur le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'enfant par la streptomycine », *Concours Médical,* n° 10, 5 mars 1949, p. 489 à 490.

101. — « Sur l'emploi abusif de la streptomycine au cours de la tuberculose pulmonaire de l'enfant », *Presse Médicale* du 25 juin 1949, p. 600.

102. LOWYS, LE BARRE et GUYOT. — « La vitesse de sédimentation globulaire en phtisiologie infantile », Société de Pédiatrie, 18 octobre 1949; compte rendu par SCHREIBER, dans *Presse Médicale* du 12 novembre 1949.

103. LUCENTINI. — « L'efficacité de la thérapeutique avec la streptomycine dépend aussi de la possibilité de réaction de l'organisme infecté », *Il Policlinico,* 1949, n° 32, p. 975.

104. MARFAN. — « La tuberculose des enfants du premier âge », *Le Nourrisson,* 1925, p. 378.
105. MINISTÈRE DE LA SANTÉ. — « Communiqué sur l'emploi de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire », *Presse Médicale* du 6 mai 1950.
106. MOLLARET. — « Sentiment actuel sur la streptomycinothérapie à l'Hôpital Claude-Bernard », *Presse Médicale* du 21 février 1948.
107. MORIN. — « Streptomycinothérapie », *Acta tuberculosica Belgica,* n° 1, février 1949, pp. 48-57; analysé par FOURESTIER, dans la *Presse Médicale* du 24 août 1949.
108. MORIN, NEHLIL, PICHON. — *La streptomycine,* I^re^ partie, ch. VII, p. 50.
109. — *Id.,* I^re^ partie, ch. VII, p. 53.
110. — *Id.,* I^re^ partie, ch. X, p. 88.
111. — *Id.,* I^re^ partie, ch. X, p. 91.
112. — *Id.,* I^re^ partie, ch. XI, p. 114.
113. — *Id.,* I^re^ partie, ch. XI, p. 121.
114. — *Id.,* I^re^ partie, ch. XI, p. 131.
115. — *Id.,* I^re^ partie, ch. XI, p. 132.
116. — *Id.,* II^e^ partie, ch. XXVII, p. 328.
117. — *Id.,* II^e^ partie, ch. XXVII, p. 332.
118. MOURIQUAND. — « Réunion pédiatrique du 8 novembre 1936 à Strasbourg »; compte rendu par DREYFUS-SÉE, dans *Presse Médicale* du 12 décembre 1936.
119. MOURIQUAND et SAVOYE. — « Sur le moment d'apparition de la méningite au cours de l'infection tuberculeuse », *Pédiatrie,* janvier 1937, p. 5.
120. MOURIQUAND. — « Le Centre de Streptomycine de Lyon », *Presse Médicale* du 21 février 1948.
121. MOURIQUAND, BOULEZ, DECHAVANNE, FAYARD. — « La streptomycine en pédiatrie. Streptomycine et tuberculose infantile », *Revue mensuelle de Pédiatrie,* mai-juin 1948, p. 376 à 389.
122. MOURIQUAND, BOULEZ, DECHAVANNE et MADONNA. — « Streptomycine et primo-infection du nourrisson », *Pédiatrie,* n° 1, 1950.
123. NOBÉCOURT et BRISKAS. — « Epoque de l'apparition de la méningite au cours de l'infection tuberculeuse », *Archives de Médecine des Enfants,* 1938, t. XLI, n° 1, p. 17.

124. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. — « L'usage abusif de la streptomycine », *Presse Médicale* du 29 avril 1950 (La Médecine à travers le monde).

125. PARODI. — « Quelques considérations sur la thérapie avec les antibiotiques », *Revue de la Tuberculose,* n° 11/12, 1949, pp. 891-892.

125bis. PIERRE-BOURGEOIS, GENÉVRIER, LE MEUR, DUPONT. — « Rôle des facteurs psychiques et particulièrement de la suggestion dans l'action des médications antituberculeuses », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 30 avril 1948; *Presse Médicale* du 15 mai 1948.

126. PIERRET (R.), PIERRET (Julien) et CAFFIER. — « La streptomycine en médecine infantile », *Echo Médical du Nord,* janvier 1948, et *Semaine des Hôpitaux,* 18 février 1948.

127. PIERRET, CHRISTIAENS, LEFEBVRE. — « Traitement de la tuberculose infantile par la streptomycine », *Echo Médical du Nord,* n° 4, avril 1949, p. 123, et IVe Journée de Pneumo-Phtisiologie Infantile, Lille, 25 septembre 1948; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 8 janvier 1949.

128. RAVINA. — « Recherches expérimentales récentes sur l'activité antituberculeuse de certaines substances, en particulier de la néomycine », *Presse Médicale* du 24 décembre 1949.

129. REGINSTER. — « L'orientation actuelle de la lutte antituberculeuse aux Etats-Unis. III: Les antibiotiques dans le traitement de la tuberculose », *Revue Médicale de Liège,* II, 15 mai 1947, p. 262 à 265.

130. RENARD. — « Faut-il traiter la primo-infection ? », *Gazette Médicale de France,* t. LIV, n° 12, juin 1947, p. 398.

131. RENAUD. — « Importance primordiale des états infectieux dans la mort des jeunes enfants atteints de tuberculose pulmonaire », Académie Nationale de Médecine, 2 décembre 1947; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 13 décembre 1947.

132. RHYMER, WALLACE, BYERS, CARTER. — « Antistreptomycin activity of lipositol », *Journal of biological chemistry,* n° 169, juillet 1947, pp. 457-458.

133. RIBADEAU-DUMAS et LEMAIRE. — « Les éléments du pronostic de la tuberculose du premier âge », *Revue de la Tuberculose,* 1925, p. 284.

134. Ribadeau-Dumas. — « Tuberculose du nourrisson. Etude clinique », *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Pédiatrie,* ch. VI, p. 4116, n° 2.
135. — *Id.,* ch. VI, p. 4116, n° 8.
136. — *Id.,* ch. VII, p. 4117, n° 1.
137. — *Id.,* ch. VIII, p. 4118, n° 3.
138. Rist et Lévesque. — « Contribution à l'étude du diagnostic et du pronostic de la tuberculose pulmonaire de primo-inoculation chez l'enfant », *Revue Française de Pédiatrie,* t. IV, n° 3, 1928, p. 271.
139. Sacrez, Uhl, Burghard et Lochner (M^lle^). — « La streptomycine dans la tuberculose de primo-infection chez l'enfant », Société Pédiatrique de l'Est, 7 mai 1949; compte rendu dans la *Presse Médicale* du 10 septembre 1949.
140. Saenz et Canetti. — « Date d'action de la streptomycine dans la tuberculose expérimentale du cobaye », Société de Biologie, 25 février 1950; *Presse Médicale* du 11 mars 1950.
141. — « La streptomycino-résistance du bacille de Koch en fonction de la dose de streptomycine administrée (étude de 153 souches isolées chez des tuberculeux pulmonaires) », *Revue de la Tuberculose,* 5^e^ série, t. XIII, n° 9/10, 1949, pp. 746-762; analysé par Rivet, dans la *Presse Médicale* du 3 mai 1950, p. 515.
142. Saint-Girons. — « Les maladies des enfants en 1947 », *Paris Médical,* 3 janvier 1948, p. 12.
143. — « Les maladies des enfants en 1948 », *Paris Médical,* 27 novembre 1948.
144. Sanford, O'Brien. — « Streptomycin in pulmonary tuberculosis in childhood : results in four children », *Journal of the American Medical Association,* n° 133, 8 mars 1947, p. 691 à 693.
145. Siguier, Welti, Nodey et Herman. — « Réactions méningées latentes découvertes par la ponction lombaire systématique au cours de la primo-infection tuberculeuse récente », Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 12 mai 1950; dans la *Presse Médicale* du 20 mai 1950.
146. Sorel, Bardier, Parant, Boulière (M^lle^). — « Réactions humorales et sanguines au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la streptomycine », Société de Pédia-

trie de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen; analysé par CHAPTAL, dans la *Presse Médicale* du 29 avril 1950.

146bis. SOREL, BARDIER, DALOUS et LEROY (Mlle). — « Note statistique sur le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'enfant par la streptomycine », Société de Pédiatrie de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen; analysé par CHAPTAL, dans la *Presse Médicale* du 29 avril 1950.

147. TAHAR et COSSET. — « Primo-infection maligne et streptomycine », *Tunisie Médicale,* 1949, n° 10, p. 812.

148. TISSOT et MURE. — « Streptomycine et tuberculose initiale », *Revue de la Tuberculose,* 1949, nos 11-12, p. 999.

149. VERGER, BACH et MARCHAND. — « La place de la méningite dans le cycle de l'infection tuberculeuse chez l'enfant », *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* septembre 1949.

150. VIALLEFONT. — « Examen du fond d'œil dans les primo-infections tuberculeuses de l'enfant », Société de Pédiatrie de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen; analysé par CHAPTAL, dans la *Presse Médicale* du 29 avril 1950.

151. VILLOTA, BURGOA et VANACLOCHA. — « Tuberculose du nourrisson : primo-infection et streptomycine », *Acta Pediatrica Espanolo,* t. VII, n° 76, avril 1949, pp. 497-525; analysé par Robert CLÉMENT, dans la *Presse Médicale* du 20 juillet 1949.

152. WAKSMAN et SCHATZ. — « Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon Mycobacterium tuberculosis and related organisms », *Proceedings of Society for experimental biology and medicine,* n° 57, novembre 1944, p. 244 à 248.

153. WALLGREN et NILSON. — « Etude sur les conditions d'apparition et la prophylaxie de la méningite tuberculeuse », *Revue Française de Pédiatrie,* 1935, t. IX, n° 1, p. 37.

Imprimerie BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux. — N° 285 impr.
Dépôt légal : 3e trim. 1950.